

Protonová terapie pro dětské nádory

DE NOVO klinický doporučený postup

Autoři: doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D., doc.
(pracovní tým) MUDr. Josef Kovařík, Ph.D., MUDr. Zuzana Lovasová, MUDr. Jana
Maistryštinová, MUDr. Barbora Ondrová
(metodický tým) PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D., MUDr. Lucia
Kantorová
Verze: 3.0
Datum: 24. 6. 2022

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-24 – Protonová terapie

Název: Protonová terapie pro dětské nádory

Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C00-C97	Kompletní nádorové spektrum

Klíčová slova (MeSH): min 5, max. 10

Protonová terapie, radioterapie, klinický benefit, celkové přežití, přežití bez nemoci, lokální kontrola, lokoregionální kontrola, toxicita, cost-benefit analýza, děti

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D.	dolezelm@email.cz
Pracovní tým	prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D. doc. MUDr. Josef Kovařík, Ph.D. MUDr. Zuzana Lovasová MUDr. Jana Maistryšzinová MUDr. Barbora Ondrová	
Metodik	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D. Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D. MUDr. Lucia Kantorová	

Členové multidisciplinárního KDP panelu:

Jméno	Afiliace	Specializace a pozice	Podpis
doc. MUDr. Martin Doležel, PhD	Onkologická klinika, FN Olomouc	Zástupce přednosty pro radioterapii	

2

doc. MUDr. Jiří Kubeš, PhD	Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha; Centrum protonové léčby v Praze	Primář PTC Praha	
doc. Ing. MUDr. Jakub Cvek, PhD, MBA	Klinika onkologická, FN Ostrava	Přednosta	
doc. MUDr. Milan Vošmik, PhD	LF UK a FN Hradec Králové		
MUDr. Markéta Pospíšková	Onkologické oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně	Primářka	
prof. MUDr Karel Odrážka	Onkologické a radiologické centrum Pardubice, Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FNKV		
MUDr. Denisa Šmejkalová Musilová	Onkologie, Masarykova nemocnice o.z., Ústí n.L.		
MUDr. Radka Lohynská, PhD	Onkologická klinika 1.LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha		
doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD, MBA	Radioterapeutická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha	Přednostka	
MUDr. Michaela Jirkovská	Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha		
MUDr. Ing. Libor Komínek	Klinika radiační onkologie MOÚ		
MUDr. Renata Emmerová	Komplexní onkologické centrum a Radiační onkologie, Krajská nemocnice Liberec		

Datum podání návrhu: 01. 04. 2019

Předpokládaný termín dokončení: 1. 12. 2021

Předpokládaný termín schválení MZ: 31. 12. 2021

Doporučený termín aktualizace: 1. 1. 2026

Předložil garant (jméno, podpis): doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

Obsah

Základní informace o KDP	2
Obsah.....	4
Souhrn doporučení.....	5
Seznam tabulek	9
Seznam obrázků	11
Východiska.....	12
Guideline (klinické) otázky	30
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	31
Vyhledávání existujících relevantních KDP a systematických review	32
Kritické hodnocení existujících systematických review.....	36
Hodnocení důležitosti (kritičnosti) výstupů.....	37
Základní popis metodiky tvorby KDP.....	38
Doporučení.....	48
1 Nádory mozku, spinální, paraspinální nádory	51
2 Nádory hlavy a krku (včetně báze lebí)	69
3 Lymfomy u dětí.....	78
4 Oční nádory u dětí	84
5 Sarkomy měkkých tkání.....	93
6 Kostní nádory.....	103
Informace pro pacienty	109
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	110
Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením.....	110
Doporučení pro další výzkum	110
Seznam použité literatury a zdrojů	111
Přílohy.....	123

Souhrn doporučení

Klinická otázka č. 1:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **primární léčby** protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro **nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 1	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro primární léčbu nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 2:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **salvage terapie** (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami **nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 2	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro salvage terapii nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 3:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) **primární léčby** protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro **nádory hlavy a krku u pacientů dětského věku?**

Doporučení/Prohlášení 3	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro primární léčbu nádorů hlavy a krku u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 4:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) salvage terapie (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro nádory hlavy a krku u pacientů dětského věku?*

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu nádorů hlavy a krku u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro salvage terapii nádorů hlavy a krku u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Klinická otázka č. 5:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro lymfomy u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 4	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu lymfomů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 6:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) salvage terapie (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro lymfomy u pacientů dětského věku?*

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu lymfomů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro salvage terapii lymfomů u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Klinická otázka č. 7:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro oční nádory u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 5	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu očních nádorů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 8:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro oční nádory u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 6	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <i>salvage terapii očních nádorů</i> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 9:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *primární léčby* protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro sarkomy u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 7	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <i>primární léčbu sarkomů</i> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 10:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro sarkomy u pacientů dětského věku?*

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu sarkomů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii sarkomů* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Klinická otázka č. 11:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *primární léčby* protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro kostní nádory u pacientů dětského věku?*

Doporučení/Prohlášení 8	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <i>primární léčbu kostních nádorů</i> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 12:

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) salvage terapie (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro kostní nádory dětského věku?

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu kostních nádorů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro salvage terapii kostních nádorů u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie u nádorů hlavy a krku, lymfomů, sarkomů a kostních nádorů, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro salvage terapii pro tyto nádory u pacientů dětského věku **doporučení nebudou formulována**.

Seznam tabulek

Tabulka 1. Pacienti do 21 let léčení protonovou terapií dle tříznakové diagnózy na dokladu terapie (Zdroj dat: NRHVS 2013–2020)	14
Tabulka 2. Pacienti do 21 let léčení protonovou terapií dle čtyřznakové diagnózy na dokladu terapie (Zdroj dat: NRHVS 2013–2020)	15
Tabulka 3. Hodnocení důležitosti výstupů	37
Tabulka 4: Výkony použité pro identifikaci pacientů pro epidemiologickou analýzu protonové léčby na základě dat Národního zdravotnického systému (NZIS)	38
Tabulka 5. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE	41
Tabulka 6. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE	42
Tabulka 7. Počet nalezených relevantních publikací pro jednotlivé typy nádorů u dětí dle designu studie (konkrétní studie, viz citace v jednotlivých kapitolách)	48
Tabulka 8. Jistota důkazů ze <i>srovnávacích studií</i> pro účinnost a bezpečnost PBT v primární léčbě nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u dětí ³	52
Tabulka 9. Jistota důkazů ze <i>sérií případů</i> účinnosti a nežádoucích účinků PBT v primární léčbě nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u dětí dle GRADE (Zdroj: autoři KDP)	56
Tabulka 10. Charakteristika studií a pacientů ve srovnávacích studiích týkajících se efektivity a nežádoucích účinků	58
Tabulka 11. Přehled výstupů primární léčby sérií případů pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí.....	60
Tabulka 12. Charakteristika studií a pacientů ze srovnávacích studií týkajících se pouze toxicity pro nádory mozku u dětí.....	62
Tabulka 13. Jistota důkazů ze <i>srovnávacích studií</i> pro nežádoucí účinky protonové terapie nádorů hlavy a krku u dětí ³	70
Tabulka 14. Jistota důkazů ze <i>sérií případů</i> pro benefity a nežádoucí účinky PBT v primární léčbě nádorů hlavy a krku u dětí dle GRADE (Zdroj: autoři KDP)	70
Tabulka 16. Výsledky srovnávacích studií u nádorů hlavy a krku (a báze lební)	74
Tabulka 17. Jistota důkazů ze <i>sérií případů</i> pro benefity a nežádoucí účinky primární léčby PBT lymfomů u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)	79
Tabulka 18. Charakteristika studií a extrakce dat: série případů účinnosti primární léčby PBT u pediatrických lymfomů.....	80
Tabulka 19. Jistota důkazů ze <i>srovnávacích studií</i> pro účinnost a bezpečnost PBT v primární léčbě očních nádorů u dětí ³	85
Tabulka 20. Jistota důkazů ze <i>sérií případů</i> o PBT v primární léčbě očních nádorů u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)	86
Tabulka 21. Charakteristika studií – sérií případů účinnosti primární léčby PBT u očních tumorů u pediatrických pacientů	87
Tabulka 22. Výsledky srovnávacích studií PBT u očních tumorů u pediatrických pacientů	89
Tabulka 23. Charakteristika srovnávacích studií PBT u očních tumorů u pediatrických pacientů	89
Tabulka 24. Jistota důkazů ze <i>sérií případů</i> pro benefity a nežádoucí účinky PBT nádorů měkkých tkání u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)	94

Tabulka 25. Souhrnné výsledky sérií případů PBT u sarkomů měkkých tkání u dětí	95
Tabulka 26. Souhrnná tabulka sérií případů PBT u pediatriká in Pediatric Soft Tissue Sarcomas – Safety Outcomes	100
Tabulka 27. Jistota důkazů ze sérií případů pro benefity a nežádoucí účinky protonové terapie nádorů kostí u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)	104
Tabulka 28. Charakteristika studií a extrakce dat: série případů PBT u dětských kostních nádorů.....	105
Tabulka P1. Hodnocení rizika zkreslení (risk of bias) pro všechny srovnávací studie (efektivita i nežádoucí účinky) pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí	135
Tabulka P2. Charakteristika pacientů: srovnávací studie pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí	136
Tabulka P3. Výsledky srovnávacích studií pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí	139
Tabulka P4. Charakteristika studií, pacientů a výsledky studií pro série případů pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí.....	141

Seznam obrázků

Obrázek 1. Absolutní počet pacientů do 21 let léčených protonovou léčbou v letech 2013-2020 (zdroj dat: NRHYS 2013–2020).....	13
Obrázek 2. Věková struktura pacientů do 21 let léčených protonovou léčbou v roce 2020 (zdroj dat: NRHYS 2013–2020).....	14
Obrázek 3. Změna dávky záření při přechodu fotonového a protonového paprsku tkáněmi ²¹	29
Obrázek 4. Postup vyhledávání literatury	32
Obrázek 5. PRISMA diagram znázorňující postup aktualizovaného vyhledávání a výběru studií (únor 2020)	34
Obrázek 6. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE	40
Obrázek 7. Diagram znázorňující postup výběru studií ve zdrojovém dokumentu ³	44
Obrázek 8. Pravděpodobnost celkového přežití ve srovnávacích studiích o PBT ve srovnání s jinými typy radioterapie u dětí s nádorem mozku	57
Obrázek 9. Přežití bez progresu a rekurence nádorů ve srovnávacích studiích o PBT ve srovnání s jinými typy radioterapie u dětí s nádory mozku	60
Obrázek 10. Toxicita a nežádoucí účinky ve srovnávacích studiích o PBT ve srovnání s jinými typy radioterapie u dětí s nádory mozku	64
Obrázek 11. Endokrinní toxicita (pozdní) a nežádoucí účinky ve srovnávacích studiích o PBT	65

Východiska

Cíle KDP

Cílem tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) je zhodnotit přínosy a hrozby/poškození použití protonové terapie (PBT) v primární léčbě a salvage terapii s ohledem na přežití, progresi onemocnění, toxicitu a kvalitu života pro léčbu rakoviny u dětských pacientů ve srovnání s jinými typy radioterapie, a formulovat doporučení pro klinickou praxi. Jednotlivá doporučení budou založena na nejlepších dostupných vědeckých důkazech získaných pomocí systematického vyhledávání, kritického hodnocení jednotlivých studií a analýzou dostupných důkazů s využitím metodiky GRADE. KDP byl vytvořen s úmyslem vytvořit doporučení pro nejvhodnější typ léčby z hlediska zlepšení léčebných cílů (přežití, remise), bezpečnosti terapie a vhodné nákladovosti a pro sjednocení péče o tuto populaci dětských pacientů.

Uživatelé KDP

Tento klinický doporučený postup je určen poskytovatelům zdravotnických služeb v oblasti onkologické léčby dětských pacientů.

Cílová populace

Tento klinický doporučený postup je určený dětským onkologickým pacientům do 18 let, u kterých se uvažuje o podstoupení léčby protonovou terapií v rámci primární léčby nebo salvage léčby nádoru. Konkrétní typy nádorů jsou podrobně popsány PICO elementy v klinických otázkách.

Teoretická východiska

1 Vymezení nemoci

Ročně je v USA diagnostikováno 1,7 milionů nových případů nádorových onemocnění, které jsou každoročně příčinou více než půl milionu úmrtí.¹ Celkové náklady na péči o pacienty s rakovinou jsou jen ve Spojených Státech na jeden rok odhadovány na základě dat Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) a U.S Census Bureau National Cancer Institute (NCI) na 174 miliard USD.²

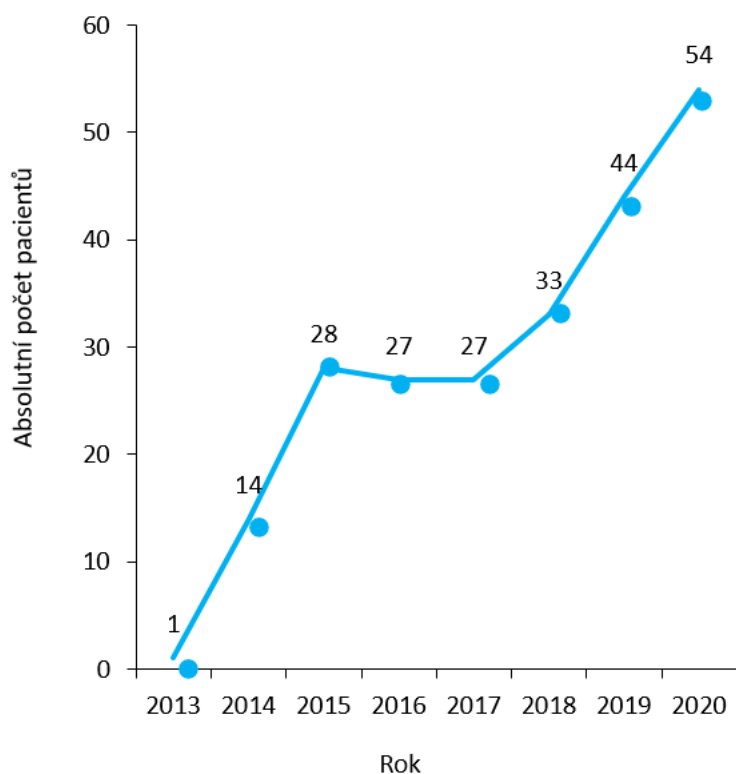
1.2 Epidemiologická data o nemoci v ČR z dat Národního zdravotnického systému (NZIS)

Dětské malignity jsou vzácným onemocněním, tvoří pouze 1–1,5 % veškerých onkologických onemocnění v populaci. V České republice ročně onemocní přibližně 370 dětí, se standardizovanou incidencí 181/1 000 000 dětí (data k roku 2016). Naděje na jejich vyléčení však v současnosti díky rozvoji terapeutických možností dosahuje 67–97 %. Nejlepší výsledky jsou prokázány v léčbě retinoblastomu, nejhorší prognózu s sebou nesou onemocnění sarkomy měkkých tkání či tumory jater. Spolu se zvyšujícím se počtem přežívajících pacientů vzrůstají nároky na následnou péči a jejich dlouhodobé sledování v rámci terciární prevence.

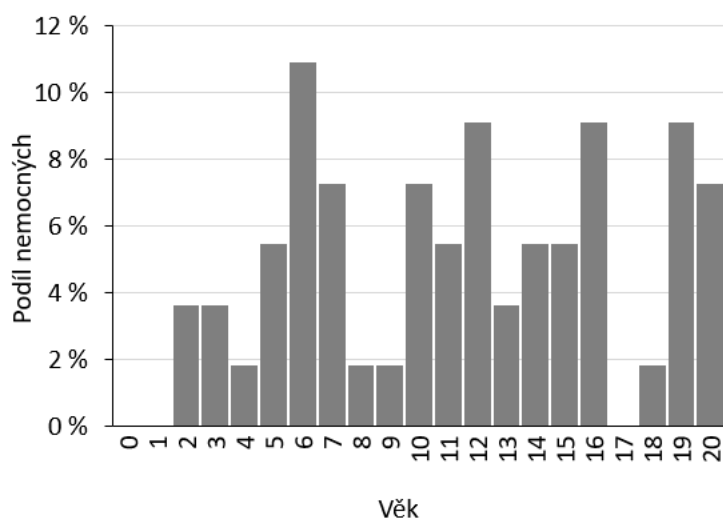
V rámci přípravy KDP byla vypracována epidemiologická analýza dat Národního zdravotnického systému (NZIS) spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR). Podrobnosti o postupu jsou uvedeny v kapitole Základní popis metodiky tvorby KDP.

Z epidemiologické analýzy vyplývá, že pacientů do 21 let léčených protonovou léčbou za posledních 8 let každoročně přibývá (Obrázek 1). V roce 2020 bylo léčeno protonovou léčbou 54 pacientů do 21 let. Věkové rozložení pro rok 2020 je uvedeno na Obrázek 2. Dále je uveden seznam tříznakových (Tabulka 1) a čtyřznakových diagnóz (dle MKN, Tabulka 2), které byly vykázány pacientům s protonovou terapií.

Obrázek 1. Absolutní počet pacientů do 21 let léčených protonovou léčbou v letech 2013–2020 (zdroj dat: NRHS 2013–2020)



Obrázek 2. Věková struktura pacientů do 21 let léčených protonovou léčbou v roce 2020 (zdroj dat: NRHYS 2013–2020)



Věk	N (%)	Průměr (SD)	Medián (IQR)
Muži	30 (55.6%)	11 (6)	11 (6; 16)
Ženy	24 (44.4%)	12 (5)	12 (7; 15)
Celkem ČR	54 (100.0%)	11 (5)	12 (6; 16)

Tabulka 1. Pacienti do 21 let léčení protonovou terapií dle tříznakové diagnózy na dokladu terapie (Zdroj dat: NRHYS 2013–2020)

Diagnóza	Rok									Celkem
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020		
C05	0	0	0	1	0	0	1	0	2	
C07	0	0	0	0	0	1	0	1	2	
C11	0	0	1	1	1	0	2	1	6	
C20	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
C31	0	0	0	0	0	1	1	1	3	
C41	0	0	0	1	4	2	1	1	9	
C47	0	0	0	0	0	0	3	2	5	
C48	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
C49	0	0	0	3	2	3	3	8	19	
C67	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
C69	0	0	1	1	0	0	0	0	2	
C70	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
C71	1	11	20	16	15	18	22	29	132	
C72	0	0	0	1	2	0	1	1	5	
C73	0	0	0	0	1	1	0	0	2	
C76	0	0	0	0	0	1	1	0	2	
C80	0	0	0	0	0	0	0	4	4	

C81	0	1	2	0	1	5	4	3	16
C91	0	0	0	0	0	0	0	1	1
D16	0	0	0	0	0	0	0	1	1
D21	0	0	0	0	0	0	1	1	2
D33	0	1	0	1	0	1	2	0	5
D35	0	0	1	2	1	0	1	0	5
D43	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Celkem	1	14	28	27	27	33	44	54	228

Tabulka 2. Pacienti do 21 let léčení protonovou terapií dle čtyřznakové diagnózy na dokladu terapie (Zdroj dat: NRHZS 2013–2020)

Diagnóza	Rok								Celkem
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
C051	0	0	0	1	0	0	1	0	2
C07	0	0	0	0	0	1	0	1	2
C110	0	0	0	0	1	0	0	0	1
C119	0	0	1	1	0	0	2	1	5
C20	0	0	1	0	0	0	0	0	1
C311	0	0	0	0	0	0	1	1	2
C318	0	0	0	0	0	1	0	0	1
C410	0	0	0	1	1	0	0	0	2
C412	0	0	0	0	2	0	1	0	3
C413	0	0	0	0	0	1	0	0	1
C414	0	0	0	0	1	1	0	0	2
C419	0	0	0	0	0	0	0	1	1
C473	0	0	0	0	0	0	1	1	2
C474	0	0	0	0	0	0	2	1	3
C480	0	1	0	0	0	0	0	0	1
C490	0	0	0	3	2	2	0	1	8
C491	0	0	0	0	0	0	1	0	1
C492	0	0	0	0	0	0	1	0	1
C493	0	0	0	0	0	1	0	1	2
C495	0	0	0	0	0	0	0	3	3
C499	0	0	0	0	0	0	1	3	4
C679	0	0	0	0	0	0	1	0	1
C692	0	0	1	0	0	0	0	0	1
C696	0	0	0	1	0	0	0	0	1
C709	0	0	1	0	0	0	0	0	1
C711	0	0	0	0	0	2	0	1	3
C713	0	0	1	0	1	0	2	0	4
C714	0	0	1	0	1	0	1	0	3
C715	0	0	0	0	0	0	0	1	1
C716	0	5	10	7	7	10	8	10	57
C717	0	1	0	3	1	1	1	2	9
C718	0	0	1	0	0	0	0	0	1
C719	1	5	7	6	5	5	10	15	54
C720	0	0	0	1	2	0	1	1	5
C73	0	0	0	0	1	1	0	0	2

C761	0	0	0	0	0	1	1	0	2
C800	0	0	0	0	0	0	0	4	4
C81	0	0	0	0	1	0	0	0	1
C811	0	1	1	0	0	3	3	2	10
C812	0	0	0	0	0	2	0	0	2
C817	0	0	0	0	0	0	1	0	1
C819	0	0	1	0	0	0	0	1	2
C910	0	0	0	0	0	0	0	1	1
D166	0	0	0	0	0	0	0	1	1
D212	0	0	0	0	0	0	1	1	2
D330	0	0	0	0	0	0	1	0	1
D331	0	1	0	0	0	1	0	0	2
D339	0	0	0	1	0	0	1	0	2
D352	0	0	1	2	0	0	0	0	3
D353	0	0	0	0	1	0	1	0	2
D431	0	0	1	0	0	0	0	0	1

Aktuální trendy ve vývoji incidence a mortality jednotlivých onkologických onemocnění dětského věku lze najít na nově vzniklém portálu *Czech Childhood Cancer Information System* (<http://ccc-is.uzis.cz>).

Podle Mezinárodní klasifikace nádorů dětského věku (International Classification of Childhood Cancer ICC) se onkologická onemocnění u dětí dělí do dvanácti hlavních skupin.

Etiologie dětských nádorových onemocnění není doposud jednoznačně vyjasněna. Výskyt je ve většině případů sporadický. Mezi zevní faktory, které mohou přispívat svým působením, patří virové infekce, ionizující i neionizující záření, toxické chemikálie včetně léků. Přímou souvislost lze však předpokládat pouze u působení ionizujícího záření (zejm. sekundární malignity). Zhruba 5–10 % nádorů je asociováno s dědičnými nádorovými predispozicemi, jako je Liův-Fraumeniho syndrom, Lynchův syndrom, familiárně vázaný retinoblastom. Pečlivé odebrání rodinné anamnézy a genetické testování se stává rutinní součástí vstupního onkologického vyšetření.

Klinické příznaky onemocnění jsou vázány na typ nádoru, jeho lokalizaci a rychlost jeho růstu. Potíže tedy mohou být v široké škále od nespecifických změn (nechutenství, nevysvětlitelné teploty) až po akutní, život ohrožující stavy (syndrom horní duté žíly, intrakraniální hypertenze s bezvědomím). Včasná diagnóza je proto velmi důležitá, zvláště jsou-li nádory dětského věku obecně považovány za biologicky agresivní s vysokým rizikem časně diseminace. Proliferační aktivita nádorů je velmi vysoká, čas nutný k zdvojnásobení buněk (tzv. *doubling time*) je řádově v rozsahu hodin či několika dnů. Jako příklad bývá často uváděn Burkittův lymfomu, u něž se frakce buněk zdvojnásobí za pouhých 12–72 hodin. Převažující frakce dělících se buněk na druhou stranu určuje vysokou citlivost dětských malignit k léčbě. Nádory u dětí jsou vysoce chemo i radiosenzitivní. Onkologickou léčbu snáší děti díky rychlé regeneraci organismu lépe než dospělý pacient. Připočteme-li absenci přidružených onemocnění, lze tak u dětí na rozdíl od dospělých aplikovat radikální léčebné postupy zajišťující jejich úspěšné vyléčení. *Snaha o vyléčení a riziko pozdních změn musí být nutně v rovnováze.* Prevence pozdních nežádoucích změn vychází z respektování tolerančních mezí pro jednotlivé orgánové systémy a daného věku dítěte.

Nádory centrální nervové soustavy

Nádory centrální nervové soustavy (CNS) jsou nejčastějšími solidními nádory u dětí a patří mezi hlavní příčiny úmrtí dětí na onkologická onemocnění. Nejvyšší incidence nádorů CNS je patrná u dětí mladších 5 let, $\frac{3}{4}$ dětí onemocní do 10. roku života. Od dospělých se tyto nádory odlišují svým histogenetickým původem (většinu případů tvoří *low grade* gliomy a embryonální tumory), tendencí k diseminaci likvorovými cestami (embryonální tumory, germinomy, ependymomy) a klinickými symptomy, v nichž dominuje především *syndrom intrakraniální hypertenze*. Expanzivně rostoucí nádory zadní jámy lební jsou často příčinou vzniku obstrukčního triventrikulárního hydrocefalu. Na rozdíl od dospělých jsou u dětí ve více než polovině případů (50–60 %) nádory mozku lokalizovány infratentoriálně. Specifické pro dětský věk jsou také nádory mozku kmene s odpovídající symptomatologií (strabismus, ataxie, neuropatie hlavových nervů). Mimo prokázaný vliv ionizujícího záření nejsou blíže zevní příčiny onemocnění objasněny, prokázána je však souvislost mezi nádory CNS a hereditárními syndromy – jedná se zejména o děti s neurofibromatózou typu I a II, tuberózní sklerózou, výskyt meduloblastomu je popsán u Turcotova či Gorlinova syndromu. Vyšší incidence nádorů CNS je vázána také na von Hippel-Lindau a Li-Fraumeniho syndrom.

Léčba nádorů CNS se ve většině případů opírá o neurochirurgický zákrok a jeho radikalitu, rozsah zákroku či ponechání rezidua je považováno za jeden z nejdůležitějších prognostických znaků (především platí pro ependymomy a meduloblastom). Standardem péče se stává maximálně bezpečná resekce bez vynucené radicality, která by měla za následek těžký neurologický deficit, drobné reziduum meduloblastomu nezhoršuje prognózu dítěte. Systémová léčba pracuje s cytostatiky se snadným průchodem přes hematoencefalickou bariéru (vinkristin, cyklofosfamid, lomustin). V konkomitanci s radioterapií se setkáváme u nádorů CNS nejčastěji s podáním temozolomidu, karboplatiny, vinkristinu, vinorelbinu a nově i anti-PD1 protilátky nivolumabu. Prokazatelně pozitivní vliv má systémová léčba u germinálních a embryonálních nádorů CNS a *high grade* gliomů. U dětí mladších 3 let nebo u pacientů s agresivními a rekurentními embryonálními nádory se využívá možnosti podání vysoce dávkované myeloablativní CHT s autologní transplantací kmenových buněk krvetvorby.

Meduloblastom je nejčastější zhoubný nádor CNS u dětí. Incidence meduloblastomu je 0,2–0,6 případů na 100 000 dětí, ročně onemocní v ČR 10–12 dětí. Výskyt meduloblastomu je v 1–2 % případů asociován s genetickými syndromy s definovanou germinální mutací. Jedná se především o Gorlinův syndrom (gen PTCH), Turcotův syndrom (gen APC), Li-Fraumeniho syndrom (gen TP53) či mutace v *mismatch repair* genech MLH1 a PMS2.

Meduloblastom vyrůstá nejčastěji z vermis mozečku a šíří se do 4. mozkové komory. Nádor se může vtlačovat do foraminae Magendi et Luschkae a lokálně prorůstá do přilehlých struktur (střední mozek, mozkový kmen, krční mícha). Jedná se o agresivní onemocnění s rizikem časně diseminace. Přítomnost izolovaných buněk v mozkomíšním moku či makroskopicky patrný leptomeningeální rozsev je v době diagnózy popisována až u 15–43 % pacientů.

V současné době je meduloblastom rozčleněn na základě molekulárně prognostických znaků do 4 základních podskupin. Podstatou molekulárně genetické typizace meduloblastomu je *možnost úpravy agresivity terapie* – v případě radioterapie se jedná o úpravu celkové dávky a rozsahu ozařování u dětí v prognosticky příznivých skupinách. Jedná se například o ozařování lůžka tumoru bez ozáření kraniospinální osy u WNT pozitivních nádorů nebo o snížení dávky kraniospinální radioterapie na

pouhých 18 Gy či 23,4 Gy u dětí paušálně stratifikovaných jako HR onemocnění při příznivém biologickém profilu. Některá doporučení jsou již zavedena do praxe v rámci probíhajících mezinárodních studií SIOP PNET 5 MB. Očekávané jsou výsledky multicentrických studií, které ozřejmí bezpečnost tohoto přístupu bez rizika vyšší incidence relapsů.

Léčba meduloblastomu je multimodální – lokální kontrola je zajišťována pomocí neurochirurgického zákroku a radioterapie, systémová léčba naopak pokrývá riziko vzdálené diseminace choroby. Zhruba u 90 % dětí je možno dosáhnout radikálního nebo téměř radikálního odstranění tumoru (*gross total resection GTR, near total resection NTR*). Po provedení subokcipitální kraniotomie či kraniotomie zadní jámy je až v 50 % případů nutná inzerce ventrikuloperitoneálního shuntu k prevenci vzniku obstrukčního hydrocefalu. Specifickou komplikací postihující 15–40 % pacientů je *mutismus zadní jámy lební*, který se rozvíjí v odstupu 24–48 hodin po operaci a jeho postupná náprava je dlouhodobá a probíhá řádově v měsících. Patofyziologickým podkladem tohoto syndromu je postižení nucleus dentatus, resp. dentato-thalamo-kortikálních drah. U dítěte se v rámci syndromu vyvíjí porucha polykání, porucha expresivní složky řeči, kmenová ataxie a emocionální labilita. Celkový neurologický stav dítěte je v některých případech limitující pro zahájení následné léčby.

Systémová léčba cytostatiky je nedílnou součástí aktuálních léčebných protokolů. Může být zařazena konkomitantně s radioterapií, nebo následně v adjuvantním režimu. U dětí standardního rizika následuje s odstupem 6 týdnů po radioterapii adjuvantní podání chemoterapie v počtu 4 až 8 cyklů. Užívanými cytostatiky jsou nejčastěji alkylační látky a platinové deriváty. Režimy tvoří vincristin/cisplatina/lomustin (VCR/CDDP/CCNU) nebo kombinace s cyklofosfamidem (VCR/CPM/CCNU ev. VCR/CPM). U pacientů vysokého rizika se využívá radiosenzitizujícího účinku konkomitantně podané chemoterapie: karboplatiny, vinkristinu či temozolomidu. V následném období po radioterapii je opět podána systémová léčba na bázi výše uvedených kombinací.

Radioterapie tvoří spolu s neurochirurgickým zákrokem základní pilíř lokální léčby meduloblastomu. Za včasné zahájení je dle léčebných protokolů považováno 28 dní (28–42 dní) od operačního zákroku, přičemž celková délka trvání radioterapie by neměla přesáhnout 50 dní. Delší radioterapeutická série i pozdní zahájení radioterapie (> 90 dní od operace) jsou negativními prognostickými faktory a mohou limitovat děti v celkovém přežití. Základem léčby meduloblastomu je ozařování *kraniospinální osy s dosycením dávky do oblasti zadní jámy lební, resp. lůžka tumoru*. Předepsaná dávka na kraniospinální osu pro děti s meduloblastomem standardního rizika je 13x1,8 Gy/23,4 Gy, pro děti s metastatickým postižením nebo s biologicky nepříznivým typem meduloblastomu 20x1,8 Gy/36 Gy. Aktuálně je možností i aplikace dávky 10x1,8 Gy/18 Gy pro děti v prognosticky příznivých skupinách. V literatuře lze dohledat i jiná frakcionační schémata, např. hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie kraniospinální osy 2x1,24 Gy 2x denně do 39,6 Gy, nebo doplnění dávky o boost na makroskopické míšní metastázy od 39,6 Gy–50,4 Gy. Definitivní dávka do oblasti lůžka tumoru je u obou rizik stejná, vždy do celkové dávky 54–55,8 Gy.

Techniky ozařování prodělaly v posledních letech výrazný obrat. Základem 3D-CRT techniky bylo využití dvou protilehlých polí na oblast neurokrania v kombinaci s přímými spinálními poli. Po každé 6. až 7. frakci byla provedena resimulace se změnou místa napojení polí k prevenci překryvu či poddávkování cílového objemu. Slabými místy 3D-CRT techniky byly nadlimitní dávky v oblasti srdce a štítné žlázy, nehomogenní dávková distribuce, nutnost opakovaných separací spinálních polí s technickou a časovou

náročností léčby a všemi riziky, které z opakovaných změn nastavení pacienta vyplývají. Technika IMRT a od ní odvozené moderní techniky VMAT přináší pro plánování radioterapie kraniospinální osy značné zjednodušení. Obě tyto techniky umožňují ozáření kraniospinální osy bez nutnosti opakovaných simulací a separací polí. Techniky s modulovanou intenzitou jsou pro své výhody – homogenita prozáření, bezpečnost a zejména šetření většiny rizikových orgánů standardní součástí léčebných protokolů. Významné je i zkrácení celkové doby ozařování a zvýšení komfortu ozařovaných pacientů. Nezodpovězenou otázkou však stále zůstává navýšení celkové integrální dávky a její stochastické účinky. V současné době se otevírá nová kapitola ozařování kraniospinální osy pomocí protonové terapie. Zkušenosti zahraničních autorů prozatím poukazují na superioritu protonové terapie, posuzujeme-li zejména aplikovanou dávku záření na extrakraniální rizikové orgány. Výsledky dlouhodobého sledování pozdní toxicity na reálných velkých souborech pacientů s meduloblastomem prozatím chybí, byla však prokázána srovnatelná účinnost.

Kraniopharyngeom je benigní epiteliální nádor vyrůstající z Rathkeho výchlípkou v supraselárním prostoru, v 70–90 % jsou nádory lokalizovány retrochiasmaticky. Základem léčby je neurochirurgický výkon, včetně možnosti endonazálního endoskopického zákroku či inzerce Ommaya reservoáru k evakuaci nádorových cyst. Radikální resekce není vždy v obtížném terénu v okolí tureckého sedla možná, v případě inkompletní resekce má být zváženo zařazení adjuvantní radioterapie. V průběhu radioterapie jsou doporučovány pravidelné kontroly cystické složky, jejíž velikost se může během času měnit. Celková dávka vychází z tolerance okolních struktur, tedy 30x1,8 Gy/54 Gy. Zachování kvality života postižených dětí není jednoduché, pozdní změny po léčbě mohou dále prohlubovat již nádorem porušené endokrinní funkce hypofýzy a hypothalamu, zrakové postižení i neurokognitivní deficit. Vyloučit nelze ani změny na velkých cévách s rizikem vzniku mozkové cévní příhody.

U drobných reziduálních nádorů bez přítomnosti cystické složky (do 20 mm, ve vzdálenosti > 2–5 mm od chiasma opticum) lze zvážít použití stereotaktické radiochirurgie či radioterapie. Stále častěji je zařazována do léčby kraniofaryngeomu protonová radioterapie.

Intrakraniální germinální nádory jsou raritním onemocněním tvořícím pouze 2–4 % dětských malignit. Tyto nádory vyrůstají nejčastěji v oblasti třetí mozkové komory v pineální oblasti (v 50–60 %) nebo supraselárně. Riziko diseminace likvorovými cestami je u těchto nádorů poměrně nízké, častěji se však nalézá subependymální šíření s početným postižením komorového systému (tzv. *multiple midline germinoma*). Germinální nádory jsou dobře léčitelné s dobrou odpovědí na systémovou léčbu i radioterapii. Specifickým přístupem v radioterapii je indikace ozařování intrakraniálního komorového systému – tzv. *whole ventricle irradiation*. Indikuje se v závislosti na odpovědi na systémovou léčbu a rozsahu iniciálního postižení. Dávky na oblast komor jsou nízké od 18 Gy pro dobře reagující germinomy do 30,6 Gy pro non-germinomy, následuje dosycení oblasti primárního tumoru do dávek 30–54 Gy, v některých případech (lokalizované NGGCT) se ozařuje pouze fokálně. Předepsaná denní frakce je u germinomů nižší (až 1,5–1,6 Gy). V případě leptomeningeální diseminace je indikováno ozařování kraniospinální osy dávkou 24–30 Gy. Pro zakreslení komorového systému byl vytvořen atlas, jež je dostupný v *on-line* verzi na www.qarc.org (*Quality assurance review center/Children's oncology group*).

Ependymom je nádor vycházející z výstelky mozkových komor a je třetím nejčastějším nádorem CNS u dětí. Více než 50 % případů postihuje děti do 5. roku věku. Ependymomy jsou lokálně invazivně rostoucí nádory s nízkým rizikem leptomeningeální diseminace (7–12 %). Více než 90 % nádorů u dětí

vzniká intrakraniálně, míšň lokalizace je méně běžná. Většina tumorů, zvláště u mladších dětí, je umístěna infratentoriálně. Nádory infiltrující čtvrtou mozkovou komoru mohou propagovat přes foramen magnum kaudálně a infiltrovat krční část míchy. Základem léčby ependymomu WHO gr. II a anaplastických ependymomů je mimo maximálně možnou radikální resekci i pooperační radioterapie. Rozsah resekce a histologický podtyp nádoru je nutno považovat za základní prognostické znaky, subtotální resekce a anaplazie patří v léčbě ependymomu mezi negativní prognostické faktory. Ependymomy jsou nádory středně senzitivní k chemoterapii, v léčbě jsou možné kombinace s vinkristinem, cyklofosfamidem, etoposidem, platinovými deriváty a vysoce dávkovaným metotrexátem. U velmi malých dětí (12–18 měsíců) navazuje podání chemoterapie na operační zákrok. Radioterapie by měla být zahájena přibližně do 6 týdnu od operace a zahrnuje vždy lůžko tumoru a eventuální reziduum. Celková dávka s prokazatelnou lokální kontrolou je u ependymomu > 54 Gy, zpravidla 33x1,8 Gy/59,4 Gy. V rámci plánování léčby je kladen důraz na konformní techniku RT, především u infratentoriálně umístěných nádorů. Jednou z možností je využití protonové radioterapie. V případě recidivy je vždy zvažována operace a následná reiradiace, dle možností a intervalu od předchozí léčby je doporučena dávka 36–59,4 Gy.

Aktuální WHO klasifikace ependymomů:³

Ependymal tumors
Supratentorial ependymoma
Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive
Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive
Posterior fossa ependymoma
Posterior fossa ependymoma, group PFA
Posterior fossa ependymoma, group PFB
Spinal ependymoma
Spinal ependymoma, MYCN-amplified
Myxopapillary ependymoma
Subependymoma

Nádory mozkového kmene u dětí tvoří heterogenní skupinu nádorů s rozdílným chováním a stupněm invaze. Méně časté jsou *low grade* gliomy projevující se ohraničeným růstem a příznivým chováním (nejčastěji juvenilní pilocytární astrocytom). Daleko častěji jsou diagnostikovány difuzně rostoucí infiltrativní potinní gliomy s velmi nepříznivou prognózou (dnes jednotka nazývaná difusní středočárový gliom, H3 K27-alterovaný). Základem léčby je radioterapie s paliativním záměrem, která prodlužuje dobu přežití a až v 70 % případů vede ke zlepšení neurologické symptomatologie. V rámci léčebných protokolů a studií je podávána v konkomitanci systémová léčba (např. temozolomid, vinorelbin v kombinaci s imunoterapií nimotuzumabem). Celková dávka na tumor je 30x1,8 Gy/54 Gy. Některá pracoviště pracují i s hypofrakcionačními schémata např. 13x3,0 Gy/39 Gy a to zejména u dětí ve velmi špatném celkovém stavu. Protonová radioterapie se zde neuplatňuje.

Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom tvoří přibližně 6 % všech dětských malignit, nejčastěji je diagnostikován v adolescenci, s mírnou převahou u chlapců. Prognóza tohoto onemocnění je u dětí a adolescentů obecně velmi příznivá, optimální léčba je proto vždy volena s ohledem na možné nežádoucí účinky, které by ovlivnily následnou kvalitu života. S rozvojem systémové terapie ztrácí na významu velkoobjemové uzlinové ozaření a používá se tzv. *response based radiotherapy*. V nejnovějších studiích COG je doporučeno vymezení ozařovaného objemu na základě odpovědi na vybrané cykly chemoterapie (zejm. 2. a 4./5. cyklu CHT). Vyhodnocení odpovědi dle vyšetření PET/CT, event. PET/MR, jsou realizována na základě Deauvillských kritérií. Pro Hodgkinův lymfom středního a vysokého rizika je platná indikace radioterapie pouze u pacientů s bulky postižením a s pomalou odpovědí na chemoterapii (PET2 Deauville 4,5). Redukované ozařované objemy tvoří tzv. *involved site/node radiotherapy*. Rozsah zakreslení závisí na přesnosti srovnání s předléčebnými zobrazeními a polohou pacienta.

Léčebná dávka pro Hodgkinův lymfom je u dětí 15–25 Gy, 5–10 Gy boost na ložiska s přetrvávající aktivitou po chemoterapii. Protokoly COG užívají jednotně dávky 14x1,5 Gy/21 Gy, v případě PET pozitivního rezidua s navýšením o 6x 1,5 Gy/9 Gy do celkové dávky 30 Gy. U mediastinálního postižení je s výhodou využíváno techniky radioterapie v hlubokém nádechu, dovolí-li to spolupráce pacienta.

Neuroblastom

Neuroblastom je čtvrtou nejčastější dětskou malignitou a je považován zároveň za nejčastější solidní extrakraniální neoplázii u dětí. Vyskytuje se v 90 % u dětí mladších 10 let, z toho 79 % dětí onemocní do 4. roku života. Primární tumory se rozdělují na adrenální, vycházející z dřene nadledvin, nebo extraadrenální ze sympatických ganglií. Tyto se mohou vyskytovat v oblasti hlavy, trupu i pánve. Nejčastěji však tumor vzniká v oblasti dutiny břišní – u 1/3 vychází nádor z dřene nadledviny, u 1/3 z břišních a pánevních paraspinalních ganglií, u zbývajících 1/3 vychází ze sympatických ganglií jiné lokalizace. V době diagnózy mohou být přítomny metastázy až u 60 % dětí.

Radioterapie je vždy součástí léčebného protokolu *neuroblastomů vysokého rizika*. Cílový objem je určen rozsahem primárního nádoru v době po indukční chemoterapii před chirurgickým zákrokem + postižené lymfatické uzliny, lem na CTV tvoří 15 mm. Jsou-li přítomny MIBG SPECT pozitivní metastázy v době před autologní transplantací, jsou zahrnuty v ozařovaného objemu také (dle dikce protokolů COG). Celková dávka je 12x1,8 Gy/21,6 Gy nebo 24 Gy/5x1,5 Gy/2x denně. Dosing inoperabilního rezidua pokračuje následně v dávce 8x1,8 Gy/14,4 Gy do celkové dávky 36 Gy.

Nefroblastom, Wilmsův tumor

Nefroblastom neboli Wilmsův tumor je embryonální nádor vycházející z ledviny, vyskytuje se v 75 % u dětí mladších 5 let a tvoří 6 % všech dětských malignit. Výskyt Wilmsova tumoru je také asociován s kongenitálními anomáliemi urogenitálního traktu (v 10–13 %). Základem léčby nefroblastomu je dle evropských protokolů podání neoadjuvantní chemoterapie s cílem zlepšení operability a prevence ruptury pouzdra nádoru. Intraabdominální rozsev způsobený spontánní či perioperační rupturou významně ovlivňuje výsledky přežití. Radioterapie je rezervována pro onemocnění stádia II s nepříznivou histologií (přítomnost difúzní anaplázie) a pro stádium III v případě reziduální nemoci po operaci, postižení lymfatických uzlin, přítomnosti nádorového trombu a peritoneálním rozsevu. Radioterapie by měla být zahájena mezi 2. –4. týdnem po operaci. Cílovým objem pro lokalizovaný nádor tvoří lůžko

nádoru v době diagnózy s lemem 10 mm na CTV, doporučený lem na PTV je 10 mm. Jelikož se jedná o nádory velmi objemné, nazývá se v protokolech toto ozáření *flank irradiation*. V případě postižení paraaortálních uzlin je součástí cílového objemu i tato oblast. K prevenci asymetrie růstu jsou součástí ozařovaného pole zpravidla také obratlová těla. Doporučení dávka pro střední riziko je 8x1,8 Gy/14,4 Gy, pro vysoké riziko pak 14x1,8 Gy/25,2 Gy. Navýšení dávky na reziduum nádoru po operaci je u obou rizik totožné 6x1,8/10,8 Gy, do maximální dávky 36 Gy. V případě ruptury nádoru s významným rizikem intraabdominální diseminace je ozařována celá dutina břišní, *whole abdominal irradiation*, v dávce 10x1,5 Gy/15 Gy, nebo 13x1,5 Gy/19,5 Gy. U dětí do 2 let věku 10x1,25 Gy/12 Gy. Cílový objem tvoří celá peritoneální plocha dutiny břišní od úponu bránice až po dno pánevní. S ohledem na zachování funkce solitární ledviny ($V_{10} < 25\text{--}30\%$) je tato chráněna vykrytím individuálním blokem, dnes však spíše pomocí inverzního plánování modulovanou technikou. V případě postižení plic metastázami je zvažováno ozáření celých plic v dávce 8–10x1,5 Gy.

Ewingův sarkom

Ewingův sarkom je druhým nejčastějším nádorem kostí u dětí a tvoří přibližně 3 % všech dětských malignit. Více než 40 % onemocnění se projeví mezi 10. –20. rokem, postiženy však mohou být i děti mladší 10 let (30 %). Ewingův sarkom postihuje nejčastěji diafýzy a metafýzy dlouhých kostí končetin a osový skelet (pánev, žebra, obratle). Tumory vycházející z hrudního koše s prominující extraoseální měkkotkáňovou složkou lze v literatuře najít také pod názvem *Askinův tumor*. Měkkotkáňová složka způsobující útlak bývá přítomna až u 50 % postižení. Riziko metastazování je u tohoto tumoru vysoké, u 20–25 % dětí je v době diagnózy prokázána vzdálená diseminace.

Léčba Ewingova sarkomu zahrnuje operační řešení u operabilních lézí, chemoterapii a radioterapii.

Radioterapie vychází vždy z diagnostických nálezů a reflektuje odpověď tumoru na systémovou léčbu, která je podávána před operací. Radikalita zákroku a množství viabilních nádorových buněk v definitivním histologickém vzorku určuje nutnost zajištění lokální kontroly radioterapií. U dětí po marginální či intralezionální resekci periferně uložených tumorů s chabou odpovědí na chemoterapii je pooperační radioterapie indikována vždy. Stejně tak u pacientů s postižením nosného skeletu, kde by i po široké resekci měla následovat pooperační RT. Důvodem je zde vyšší riziko lokálních recidiv. Ozařovaný objem vychází z rozsahu nádoru v době diagnózy, u nádoru s měkkotkáňovou složkou prominující do pánve či hrudníku je zakreslován redukovaný objem po chemoterapii. V ozařovaném objemu musí být vždy zahrnuta jizva po resekci či bioptickém zákroku. Léčebná dávka u Ewingova sarkomu může být v rozmezí 25–30x8 Gy/45–54 Gy. U inoperabilních lézí s navýšením do celkové dávky 60 Gy. V případě infiltrace kostní dřene či skip metastáz je nutno přistoupit k ozáření celé dřeňové dutiny postižených kostí, v tomto případě je vhodná technika *shrinking field* s postupným zmenšováním objemů.

Sarkomy měkkých tkání

Sarkomy měkkých tkání tvoří heterogenní skupinu nádorů vycházející z mezenchymální tkáně. U dětí se nejčastěji setkáváme s rhabdomyosarkomem (diagnostikován u více než 50 % dětí), nediferencovanými sarkomy (synoviosarkomem) nebo maligními nádory z nervových pochev. Většina postižení se projeví do 10. roku věku dítěte s maximem výskytu mezi 2. –5. rokem, u mladistvých (15–19 let) tvoří sarkomy 2 % všech malignit. Lokalizace postižení není typická jako u Ewingova sarkomu, postiženy mohou být svaly končetin (18 %), oblast malé pánve s postižením genitourinálního traktu (22 %), hlava a krk (10 %)

nebo parameningeální prostor (16 %). Sarkomy jsou vysoce lokálně invazivní nádory s rizikem rychlé metastatické diseminace, nejčastěji do plic. Klasifikace vychází z rozsahu primárního chirurgického výkonu, postižení lymfatických uzlin a histologického typu (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IRS I-IV*). Histologické subtypy rhabdomyosarkomu – embryonální (53 %), alveolární (21 %) a botryoidní (6 %) určují agresivitu léčby i prognózu onemocnění. Léčebné výsledky jsou příznivé pro botryoidní rhabdomyosarkom vagíny a embryonální rhabdomyosarkom, naopak nepříznivou prognózu lze zaznamenat u postižení alveolárním či nediferencovanými sarkomy. Chirurgický zákrok je zařazen primárně pouze v případě lokalizovaného tumoru a technicky snadno proveditelného výkonu s resekci do zdravé tkáně.

Radioterapie je indikována vždy u nepříznivých histologických subtypů (alveolární rhabdomyosarkom), u nádorů s příznivou biologii byl-li chirurgický výkon neradikální, chirurgické okraje nebyly dostatečné a u parameningeální lokalizace. Lymfatické uzliny se ozařují pouze při jejich postižení, zahrnuta by měla být i všechna metastatická místa. Radioterapie je podle léčebných protokolů přesně časována podle stádia a odpovědi na předchozí terapii a probíhá zpravidla konkomitantně s podáváním chemoterapie. Minimální doporučovaná dávka je 23x1,8 Gy/41,4 Gy s cíleným ozářením reziduálního tumoru 5–9 Gy. Tumory velikosti > 5 cm vyžadují dávky 50,4 Gy a vyšší. Cílový objem je určen iniciálním rozsahem nádoru s bezpečnostním lemem. Všechny jizvy způsobené biopsií či během resekce by měly být součástí ozařovaného objemu.

2 Vymezení radioterapie

Kapitola Vymezení radioterapie byla převzata z HTA Proton Beam Therapy vypracované The Washington State Health Care Authority.⁴

Možnosti léčby se liší v závislosti na typu onemocnění, jeho lokalizaci a stádiu. Zahrnují radioterapii, chemoterapii, biologickou léčbu, imunoterapii a chirurgickou léčbu, případně jejich kombinace. V současnosti je radioterapie indikována u přibližně 50 % pacientů s nádorovým onemocněním.⁵ Ozáření se používá s různým léčebným záměrem – jakožto primární radikální léčba, předoperační ozáření s cílem zmenšení nádoru a eliminací mikroskopického postižení, pooperační ozáření za účelem redukce recidivy nemoci, léčba recidivujícího onemocnění či léčba s paliativním cílem.

Radioterapie spočívá v aplikaci ionizujícího záření, které vede k široké škále poškození molekuly DNA (poškození bazí, vazeb mezi DNA vlákny, vazeb mezi DNA a proteiny, zlomení jednoho nebo obou vláken DNA). Různá radiosenzitivita různých buněk je dána zejména rozdíly v reparační schopnosti. Tkáně s bohatou buněčnou obměnou vykazují radiační poškození během 1–2 týdnů od počátku radioterapie, zatímco u orgánů bez buněčné proliferace, je zapotřebí řady měsíců, aby se efekt záření projevil. U nádorů platí stejný princip. Rychle proliferující malignity, jako je malobuněčný plicní karcinom či exofyticky rostoucí cervikální karcinom, regredují po ozáření rychle. Pomalu se dělící nádory, např. adenokarcinom rekta či sarkomy měkkých tkání, mohou regredovat několik měsíců.

Radioterapie dětských onkologických pacientů je specializovanou součástí oboru radiační onkologie. Počty pacientů jsou nízké, v ČR přichází k radioterapii řádově 100–120 pacientů ročně. Základní postupy v plánování, algoritmy výpočtů ozařovacích plánů či samotná aplikace denní dávky se v principu od radioterapie dospělých neodlišují. Podstata dětské radioterapie je založena na respektování odlišné

etiologie a biologické povahy nádorů. Rozdíly jsou v definici cílových objemů, výši denních i celkových dávek, především však v přístupu k dětskému pacientovi jako jedinci s nedokončeným tělesným vývojem. U velmi malých dětí, mezi 0.–3. rokem, je respektována relativní kontraindikace radioterapie. Výjimku tvoří děti s diagnózou neuroblastomu, leukemie a urgentní stavy u nádorů jiné etiologie nereagující na systémovou léčbu. Striktně je dodržováno omezení indikace radioterapie pro nízký věk v léčbě nádorů CNS. V tomto období probíhá intenzivní vývoj a diferenciací nervové tkáně, do 36. měsíce věku je považováno zrání bílé hmoty za nedokončené. Zásah iradiací v tomto vulnérabilním období může vést k zásadním změnám ve vývoji dítěte v důsledku ložiskových či difuzních nekrotických změn bílé hmoty. Převažuje tedy snaha nahradit či oddálit léčbu zářením do méně zranitelného věku pomocí obdobně účinné léčby, nejčastěji intenzivními režimy chemoterapie. Nejen u dětí v batolecím věku je akcentována snaha o eliminaci negativního vlivu ionizujícího záření. Současné léčebné možnosti umožňují vynechání radioterapie u dětí v indikacích, ve kterých dříve bylo ozařování nezbytné. Strmý ústup radioterapie je zaznamenán v léčbě agresivních typů non-Hodgkinských lymfomů, retinoblastomu a ALL. V jiných případech je radioterapie rezervována pouze pro pokročilá stadia nemoci či z důvodu přítomnosti prognosticky nepříznivých faktorů, např. v léčbě Hodgkinova lymfomu, Wilmsova tumoru či neuroblastomu.

Původ většiny dětských nádorů je v nediferencovaných embryonálních a hematopoetických tkáních, tkáních mezenchymu a tkáních CNS. Růstová frakce nádorů je zpravidla vysoká, chování je agresivní s vysokým potenciálem k zakládání vzdálených metastáz. Obecně jsou tak dětské nádory považovány za vysoce radiosenzitivní. Jednotlivá dávka na frakci je tedy na základě radiobiologických poznatků modifikována na 1,5–1,8 Gy 1x denně. Při této frakcionaci lze rovněž očekávat nižší riziko vývoje pozdních změn ozařovaných tkání. V rámci prevence akutní a pozdní toxicity je u dětí vždy pečlivě zvažován rozsah ozařování. Redukci ozařovaných objemů umožňují v současné době techniky s využitím svazků s modulovanou intenzitou, stereotaktické metody ozařování, obrazem řízená radioterapie a protonová radioterapie. Rovněž úspěchy systémové léčby ovlivňují konečný rozsah ozařování. Tento přístup je patrný nejlépe v léčbě Hodgkinova lymfomu, kde rozsah ozařování vychází z odpovědi pacienta na podanou chemoterapii (tzv. response based RT).

Integrace moderních metod radioterapie přinesla taktéž požadavky na užitou techniku a energii ozařování. V kurativních intencích je využití ortovoltážních přístrojů u dětských pacientů považováno za zastaralé, v paliativní léčbě však může tato na plánování nenáročná péče být výhodou. V naprosté většině je léčba dětských pacientů plánována pomocí 3D-CRT za definice cílových objemů podle doporučení léčebných protokolů. Energie ozařovacích svazků fotonové radioterapie by neměla přesahovat 10–15 MV z důvodu nežádoucích interakcí částic o vysoké energii s hmotou a riziku zvyšující pravděpodobnost pozdních změn zdravé tkáně. Fotonová radioterapie obvykle využívá energií 4–10 MV.

Celková léčba, indikace radioterapie a zakreslení cílových objemů pro jednotlivé diagnózy jsou ve většině případů vedeny podle mezinárodně uznávaných protokolů odborných společností pro dětskou onkologii – Société Internationale d' Oncologie Pédiatrique (SIOP) či Children's Oncology Group (COG).

2.1 Rizika spojená s radioterapií

Pozdní nežádoucí účinky radioterapie jsou definovány jako změny v ozařovaných tkáních, které vznikají se zpožděním týdnů, měsíců až řady let po léčbě. Závažnost tkví především v jejich ireverzibilitě.

Všeobecné pojetí ochrany dětského organismu musí respektovat období růstu a vyžívání orgánů. Riziko vzniku pozdních změn je proto nutné predikovat na základě aplikované dávky, zvolené frakcionace, velikosti ozařovaného objemu a věku dítěte. Radioterapie vystupuje zároveň jen výjimečně jako jediná léčebná metoda, přičemž u kombinace RT s CHT se hranice pro výskyt toxicity snižuje.^{6,7}

Radioterapie na oblast CNS v dětském věku může vést k různému spektru neurologických změn. Současně může dítě limitovat i na úrovni postižení kognitivních funkcí a psychosociálních potřeb (mentální a psychosociální postižení). Bílá hmota mozku je mnohem zranitelnější než šedá mozková tkáň, a tudíž by měla být chráněna od dávek přesahujících 20 Gy. Toto doporučení je již respektováno v léčebných protokolech pro profylaktickou radioterapii neurokrania u akutní lymfoblastické leukemie (ALL), kdy byly dávky sníženy na nutné minimum 12 Gy, resp. 18 Gy s nízkým rizikem vzniku postradiační leukoencefalopatie. Pozdní neurologické postižení po radioterapii u supratentoriálních nádorů mozku nejčastěji zahrnuje sekundární epilepsii a poruchy sensorických funkcí. Nejčastěji popisovanými neurokognitivními poruchami jsou projevy obtížné výbavnosti pojmů, poruchy paměti, pozornosti a učení. Dítě neztrácí již nabyté znalosti, mívá však obtíže se zapamatováním a příjmem nových vědomostí, což ve výsledku ovlivňuje jeho celkovou inteligenci. Za nejzávažnější pozdní změny CNS lze považovat cerebrovaskulární změny a vznik *radionekrózy* mozkové tkáně. *Postradiační cévní změny* postihují především Willisův tepenný okruh a mohou vést ke vzniku cévní mozkové příhody. Kumulativní incidence cévního poškození je udávána ve 2 % v období 5 let po léčbě s nárůstem na 4 % pro odstup delší (10 let). Radionekróza se může projevit s latencí několika měsíců až 1 roku (vzácněji i s delším odstupem), klinický obraz je závislý na rozsahu a lokalizaci postižení. Objevují se bolesti hlavy a příznaky mozkového edému vazogenní etiologie. Vyvine-li se radionekróza mimo funkčně významnou oblast, může být průběh zcela asymptomatický. Léčba radionekrózy je diferencována podle klinických příznaků, zahrnuje podání kortikoidů, antiVEGF (*vascular endothelial growth factor*) monoklonální protilátky bevacizumabu a využití hyperbarické oxygenoterapie. Incidence radionekrózy je u dětí léčených pro infratentoriální nádory udávána ve 4–5 % v 5 letech po léčbě.

Dalším častým projevem toxicity onkologické léčby, se kterým se u dětí v rámci dispenzarizace setkáváme, je *senzorineurální porucha sluchu*. V riziku poškození kochleárního aparátu jsou pacienti léčení radioterapií pro nádory CNS, nasofaryngeální karcinom, nádory měkkých tkání hlavy a krku, ale také děti léčené vysokými kumulativními dávkami systémové léčby s ototoxickým potenciálem. Platinové deriváty jsou v dětské onkologii užívány v léčbě meduloblastomu, neuroblastomu, osteosarkomů, hepatoblastomu a u germinálních nádorů. Děti se sluchovým postižením jsou limitovány v intelektuálním i psychosociálním rozvoji, v navazování vztahů i pozdějším pracovním uplatnění. Doporučený dávkový limit pro kochleu je nyní stanoven v tomto rozmezí $D_{50} < 30\text{--}32$ Gy, umožňuje-li to lokalizace nádoru.

Mezi *endokrinopatie centrálního původu* lze zahrnout poruchy produkce růstového hormonu, vznik předčasné puberty u dívek či opožděného pohlavního vývoje u obou pohlaví, poruchy produkce hormonů štítné žlázy i panhypopituitarismus. Důvodem je vysoká vulnerabilita hypothalamo-hypofyzární osy, jejíž poškození vede k širokému spektru endokrinních dysfunkcí. Hranice poškození je velmi nízká, již po ozáření 18 Gy byly prokázány změny v hormonální sekreci. Periferní hypothyreóza a poruchy plodnosti jsou řešeny především u pacientů léčených pro Hodgkinův lymfom, kde se předpokládá vysoké procento dlouhodobě přeživších. Štítná žláza je zahrnuta do ozařovaného pole u nádorů postihujících hlavu a krk (Hodgkinův lymfom, rhabdomyosarkomy, nasofaryngeální karcinom s ozařováním svodné lymfatické

oblasti) a také u ozařování kraniospinální osy. Mnoho dospělých žen léčených v dětství je ohroženo předčasnou menopauzou (před dosažením 40 let). Primární ovariální selhání může nastat u dívek léčených pro Wilmsův tumor, neuroblastom, postižení pánve sarkomy, event. po působení rozptýleného záření v rámci ozařování Hodgkinova lymfomu nebo kraniospinální osy. Podle *Childhood Cancer Survivor Study* nastává ovariální selhání u 8 % onkologicky léčených dívek, četnost může dosáhnout 30–40 %, je-li do léčby zařazena radioterapie na oblast pánve v kombinaci s chemoterapií alkylačními činidly.

Poruchy růstu a hypoplázie svalstva se s vývojem moderních technik radioterapie stávají již méně častými. I přesto jsou stále v nejvyšším riziku pro vznik deformit děti léčené radioterapií v nízkém věku pro neuroblastom a Wilmsův tumor a děti ozařované na kraniospinální osu, kde přispívá k poruchám růstu a nedostatečné kostní mineralizaci deficit růstového hormonu. V riziku jsou také pacienti podstupující radioterapii ve vysokých dávkách pro kostní a měkkotkáňové sarkomy. Respektovaným pravidlem je snaha o symetrické ozáření obratlových těl, hrozí-li strmý dávkový spád v rámci nasazení polí u unilaterálních tumorů, a to zejména v pravo-levém a předozadním směru. Abnormální nálezy lze pozorovat také u dětí po ozáření splanchnokrania, zejména ve vlivu radioterapie na vývoj, správné postavení a kazivost trvalého chrupu.

Mezi nejzávažnější účinky radioterapie patří *indukce sekundárních maligních neoplázií (SMN)*. Patogeneze procesu není zcela rozpoznána, působení ionizujícího záření na genetickou informaci buňky může vést k perzistujícím změnám, které se projeví s dlouhodobou latencí. Radioterapií indukované solidní nádory vznikají v odstavu 8 a více let po léčbě, nejčastěji na okraji ozařovaného pole, za rizikové jsou považovány i oblasti nízkých rozptýlených dávek. Častěji jsou postiženy děti ozařované v mladším věku, vyšší riziko je zaznamenáno u žen a u dětí s vrozenými syndromy genetické nestability (např. hereditární forma retinoblastomu, Li–Fraumeniho syndrom). Nejčastěji vznikají SMN po léčbě Hodgkinova lymfomu, retinoblastomu, nádorů CNS, sarkomů měkkých tkání a kostí. Kumulativní incidence sekundárních nádorů u pacientů léčených pro meduloblastom standardního rizika byla popsána ve 4,2 % 10 let po léčbě. K indukci SMN přispívá rovněž podání chemoterapie (alkylační činidla, inhibitory topoizomerázy II), vliv hormonů a životní styl pacientů.

2.2 Plánování radioterapie

Základním léčebným cílem je samozřejmě eliminovat nádorové buňky a zároveň minimalizovat poškození okolních zdravých tkání a orgánů. Snaha redukovat dávku záření u zdravých tkání v okolí nádoru je tudíž důležitou součástí onkologické léčby. Rizika postižení zdravých tkání a orgánů jsou jedním z nejvýznamnějších kritérií při samotné indikaci radioterapie, volbě způsobu aplikace (vnitřní, nebo zevní ozáření), druhu ionizujícího záření (rentgenové záření, gama záření izotopových ozařovačů či brzdné záření lineárních urychlovačů, záření elektrony či protony) a jeho energie, při volbě frakcionace radioterapie, tvorbě ozařovacího plánu (počet ozařovaných polí a jejich úhly, přetížení polí, vykrytí zdravých tkání a rizikových orgánů atd.) i při volbě polohy pacienta a užití fixačních pomůcek.

V počátcích radioterapie byla pro lokalizaci ozáření používána dvourozměrná radioterapie (2D RT) či konvenční radioterapie. Díky technologickému pokroku ve výpočetní a zobrazovací technologii postupně 2D RT a konvenční radioterapii nahradila trojrozměrná konformní radioterapie (3D CRT). 3D konformní radioterapie využívá trojrozměrného zobrazení pomocí počítačové tomografie (CT) či magnetické rezonance a umožňuje velmi přesně lokalizovat umístění či velikost nádoru ve třech rovinách a zároveň

identifikovat polohu rizikových orgánů.^{8,9} Počítačová tomografie navíc umožňuje provádět kalkulaci dávky na CT obrazech, které zohledňují elektronovou denzitu různých tkání.

Aktuálně je nejpoužívanější forma zevního ozáření fotonovou radioterapií je technika s modulovanou intenzitou svazku (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) a obrazem řízená radioterapie (Image guided Radiotherapy, IGRT). IMRT využívá modifikace intenzity fotonového svazku napříč ozařovaným polem. Tak je možné dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky.⁵ Obvykle využívá inverzní plánování, při kterém jsou pro cílové struktury stanoveny maximální a minimální dávky a přiřazeny koeficienty priority. Plánovací systém potom stanoví postupně pro každý svazek optimální profil intenzity. V klinické praxi se nejvíce uplatňují dvě metody, které k modifikaci intenzity svazku používají vícelistový kolimátor (MLC). Technika mnoha statických polí (multiple-static-field MSF) spočívá v superpozici několika dílčích polí rozdílně tvarovaných; pomocí MLC se dosáhne požadované modulace svazku. Technika s dynamickým vícelistovým kolimátorem (dynamic multileaf collimator DMMLC) spočívá v pohybu lamel MLC během ozáření napříč svazkem. Zvláštní formou IMRT je objemově modulovaná radioterapie (volumetric modulated arc therapy – VMAT), která umožňuje precizní ozáření i velmi nepravidelných cílových objemů s maximálním šetřením zdravých tkání současnou rotací gantry urychlovače a pohybem lamel MLC.

Obrazem řízená radioterapie vznikla na základě potřeby přesné aplikace předepsané dávky v klinické praxi, jelikož přes sebelepší polohování pacientů a jejich fixaci není cílový objem ve vztahu ke značkám na kůži fixován. Konvenční metoda verifikace nastavení využívala tzv. elektronický portálový zobrazovací systém (EPID), leč tímto způsobem bylo možno pouze korigovat nastavení dle kostěných struktur či dle kovových markerů implantovaných přímo do nádoru. Moderní radiační přístroje mají zařazeny kV rentgenku a flat-panel detektor (kV plošný detektor) v úhlu 90° resp. 270° vůči hlavici urychlovače na jeho rameni, které umožňují provedení tzv. verifikačního cone beam CT (CBCT), což je provedení rotace o 180°–360° a pořízení sérií projekcí kuželovým (cone) svazkem. Rekonstrukčním algoritmem se podobně jako u klasického CT získá trojrozměrný obraz ozařované oblasti. Tato metoda pak umožňuje plně třídimenzionální srovnání verifikačních CT snímků s CT sérií pořízenou plánovacím CT. Nevýhodou CBCT je časová zátěž pro personál a radiační zátěž pro pacienta, výhodou je přesné nastavení pacienta dle polohy cílového objemu a současně možné hodnocení zatížení rizikových orgánů. Obrazem řízená radioterapie současně umožňuje díky přesnému nastavení pacientů redukovat bezpečnostní lem pro PTV.

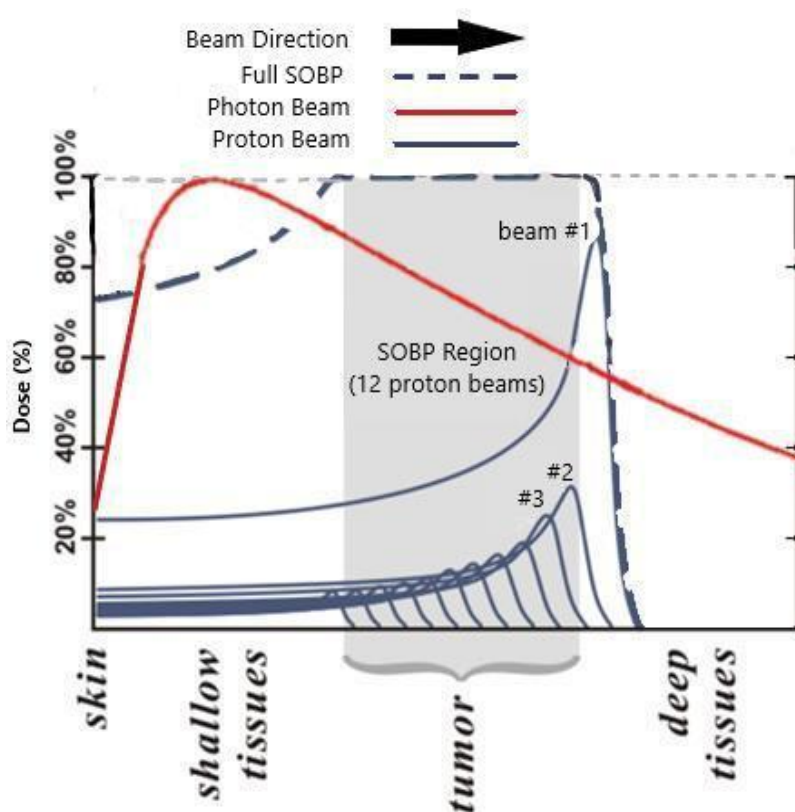
Stereotaktická radiochirurgie a stereotaktická radioterapie (SBRT) jsou nejnovější a nejkonformnější formy fotonové zevní radioterapie. Jsou charakterizovány menším počtem frakcí, vysokou dávkou na frakci, precizní fixací pacienta, použitím minimálních bezpečnostních lemů a současným použitím on-line obrazem řízené radioterapie. Stereotaktická radiochirurgie, která se typicky využívá zejména u nádorů mozku a páteře, je prováděna v rámci jediné frakce ozáření. Stereotaktická radioterapie obvykle vyžaduje 3–5 frakcí a obvykle se používá v případech objemově větších nádorových ložisek v mozku či nádorů či metastáz v jiných lokalizacích.^{5,10,11} Tyto techniky jsou přínosem pro pacienty, u kterých není možné či vhodné chirurgické řešení nebo mají nádory v obtížně dostupných oblastech. Stereotaktická radiochirurgie a SBRT mohou být aplikovány s použitím fotonů i protonů. Nicméně dat o protonové stereotaktické radioterapii je zatím relativně málo.

3 Fyzikální vlastnosti radiačních částic

Výše uvedená standardní radioterapie užívá fotonové, tj. elektromagnetické záření. Při průchodu fotonového svazku záření tělem dochází k ozáření tkání před i za cílovým objemem, v tomto druhém případě mluvíme o tzv. výstupní dávce^{12–14} (Obrázek 3). Aby se dosáhlo vysoké dávky v nádoru a šetřily se okolní normální tkáně, využívá se vyššího počtu svazků záření, které se protínají v nádoru, a jejich pečlivého tvarování multileaf kolimátorem. Ve srovnání s fotonovou terapií je radioterapie využívající částic charakterizována několika zásadními odlišnostmi. Částice jsou využívány pro výhodnou fyzikální distribuci dávky (protony), zvýšení biologické účinnosti záření (neutrony) nebo pro zlepšení obou těchto charakteristik (ionty uhlíku, neonu, argonu, negativní piony). Urychlené protony ionizují přímo, ztrácejí svoji kinetickou energii a končí svoji dráhu v definitivní hloubce. Ke konci dráhy produkují vysokou hustotu ionizace, a proto v těchto místech dávka záření prudce stoupá (Braggův peak). Základními komponentami vybavení pro PBT (Proton Beam Therapy) je urychlovač protonů, transportní systém pro svazek protonů do jedné či více ozařoven a kolimační systém. Při aplikaci protonového ozáření se využívá scattering systém, založený na rozptylovém filtru k rozšíření svazku, a scanning užívaný monoenergetický tužkový paprsek (pencil beam) vychylovaný magnetickým polem k „vykreslení“ cílového objemu. PBT má v porovnání s fotonovou léčbou následující minimálně fyzikální výhody – absence výstupní dávky, minimální boční rozptyl a lepší fyzikální distribuce dávky. Základní kontroverze PBT souvisí s otázkou, zda se lepší fyzikální dávkové distribuce protonů transformuje i do lepších klinických výsledků. Fyzikální dozimetrické plány vycházejí vesměs ve prospěch protonové terapie. Teoretický benefit protonů může být ovlivněn lokalizací Braggova peaku, která závisí na iniciální energii, denzitně a objemu tkání v průběhu protonového paprsku a na mobilitě struktur během jedné frakce ozáření a mezi frakcemi.^{15,16} Další neznámou je radiobiologická účinnost PBT. Obecně je přijímáno, že relativní biologická účinnost (relative biological effectiveness – RBE) PBT je 1,1 v porovnání s fotonovým zářením, nicméně v oblasti konce dráhy protonů vzrůstá lineární přenos energie (linear energy transfer – LET) i RBE.¹⁷ Relativní biologická účinnost je závislá na několika faktorech, jako je poměr dávka/frakce, lineární přenos energie, radiační senzitivita tkáně, typ tkáně či místní mikroprostředí (např. hladina kyslíku).^{18,19} Předmětem diskuze jsou i účinky neutronů, které jsou produkovány pasivně rozptýlenými protonovými paprsky a mohou vést k další radiační zátěži pro pacienta.^{20,21}

Původně byla PBT využívána zejména v situacích, při kterých bylo zachování okolní zdravé tkáně považováno za vrcholně důležité (např. v případech nádorových onemocnění mozku, oka či míchy), a taktéž u mnoha nádorů dětského věku vzhledem ke specifickému riziku akutní a dlouhodobé toxicity u dětských pacientů.⁶ V posledních letech se PBT začíná používat i u dalších typů nádorů – nádory centrálního nervového systému, nádory očí, nádory plic, nádory jater, karcinom prostaty atd. Tento KDP se cíleně zaměřuje na hodnocení bezpečnosti a účinnosti terapie protonovým paprskem a jeho srovnání s jinými formami léčby rakoviny.

Obrázek 3. Změna dávky záření při průchodu fotonového a protonového paprsku tkáněmi²²



Guideline (klinické) otázky

V rámci tohoto KDP jsou řešeny klinické otázky týkající se jak benefitů léčby protonovým paprskem (PBT) v primární léčbě a v salvage terapii, tak nežádoucích účinků spojených s použitím PBT ve srovnání s jinými typy onkologické léčby.

Klinická otázka 1

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) léčby protonovým paprskem (PBT) primární léčby s ohledem na přežití, progresi onemocnění, toxicitu a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami u dětí?

Klinická otázka 2

Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) salvage terapie (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami u dětí?

Klinické otázky se týkají následujících typů nádorů u dětí:

- nádory mozku, míchy, paraspinální (klinická otázka 1 a 2)
- nádory hlavy a krku (klinická otázka 3 a 4)
- lymfomy (klinická otázka 5 a 6)
- oční nádory (klinická otázka 7 a 8)
- sarkomy (klinická otázka 9 a 10)
- kostní nádory (klinická otázka 11 a 12)

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Klinická (guideline) otázka ve formátu PICO

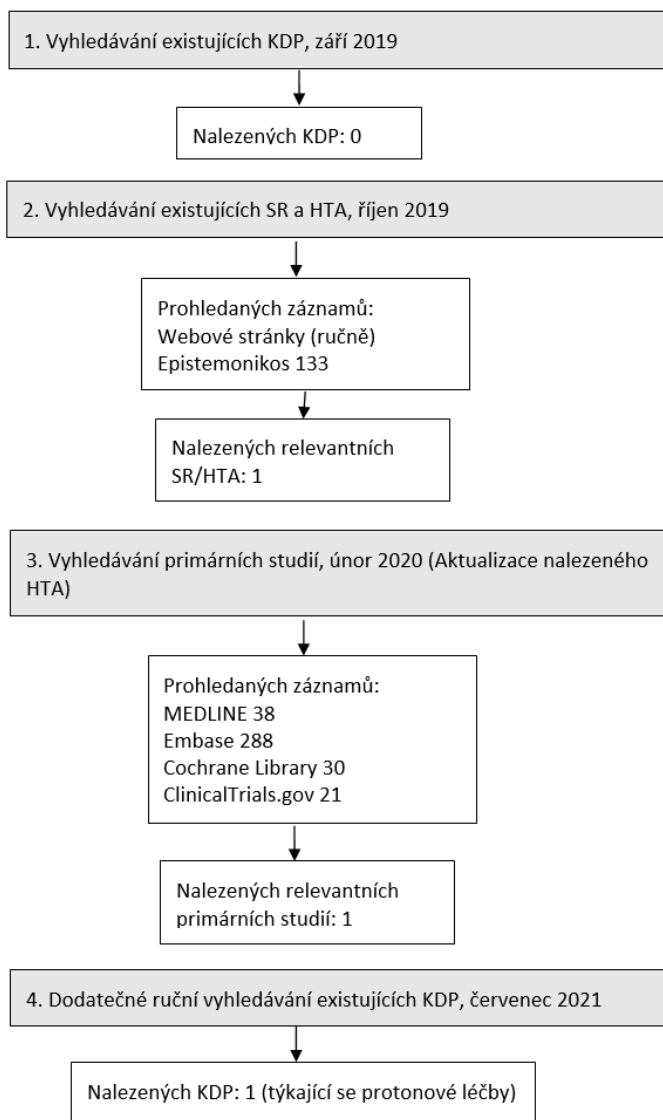
P	Populace/Pacient	Děti podstupující léčbu primárního, nebo recidivujícího onemocnění pro nádory mozku, míchy a paraspinální, hlavy a krku, lymfomy, oční nádory, nádory kostí a měkkých tkání (podrobněji viz příslušné části textu) dětského věku.
I	Intervence	Terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C	Komparace	Primární komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy, které mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje (např. laserovou terapii očních nádorů).
O	Výstupy	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky (např. zrak pro oční nádory) • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy (např. plicní toxicita u lymfomů) • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice
Design studií		Randomizované kontrolované studie (RCT), srovnávací kohortové studie a série případů. V rámci tvorby KDP se primárně zaměřujeme na srovnávací studie (experimentální nebo observační), které poskytují přímé srovnání léčby ve stejné základní populaci pacientů, a jsou tak považovány za silnější důkazy ve srovnání se sériemi případů, které poskytují pouze nepřímá srovnání.

Klinické otázky dle jednotlivých typů nádorů jsou uvedeny v kapitole Doporučení.

Vyhledávání existujících relevantních KDP a systematických review

Vyhledávání dostupných relevantních důkazů se uskutečnilo v několika fázích. Celý postup je vyobrazený na Obrázek 4 a popsáný níže.

Obrázek 4. Postup vyhledávání literatury



Vyhledávání existujících KDP

V září 2019 bylo provedeno v databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací rozsáhlé vyhledávání existujících klinických doporučených postupů popsané v Přílohách: Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, systematických review a HTA. Nebylo identifikováno žádné relevantní KDP.

Výsledek vyhledávání

- existuje relevantní KDP
 - je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II
 - není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II
 - existuje relevantní a kvalitní systematické review
 - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review
- neexistuje relevantní KDP**
 - existuje relevantní a kvalitní systematické review**
→ **update systematického review a tvorba nového KDP**
 - neexistuje relevantní a kvalitní systematické review

Vyhledávání existujících systematických review

Vzhledem k tomu, že klinický doporučený postup pro toto téma (pro stanovené klíčové otázky) nebyl nalezen, byla zvolena tvorba de novo, jejíž první fáze spočívá v provedení systematického vyhledávání literatury za účelem identifikace vhodného systematického review (SR) či health technology assessment (HTA, hodnocení zdravotní technologie). Toto vyhledávání proběhlo v říjnu 2019 v několika databázích a na stránkách organizací vytvářejících systematická review a HTA. Detailní vyhledávací strategie společně se seznamem prohledaných zdrojů jsou uvedeny v Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, systematických review a HTA.

Výše uvedeným vyhledáváním literatury bylo identifikováno HTA Proton Beam Therapy vypracované The Washington State Health Care Authority,⁴ které odpovídá na všechny stanovené klinické otázky doporučeného postupu pro dané parametry PICO. Žádné další relevantní a kvalitní SR/HTA nalezeno nebylo.

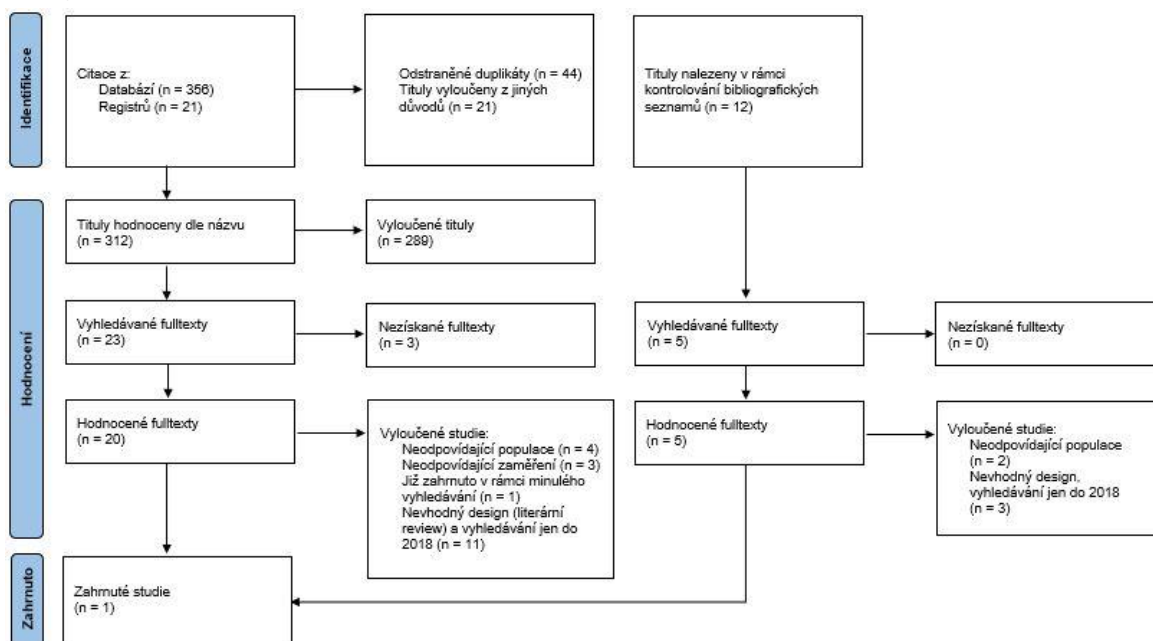
Vyhledávání primárních studií (aktualizace nalezeného HTA)

Tvůrčí tým českého KDP se rozhodl pro aktualizaci zdrojového HTA a bylo provedeno nové vyhledávání dostupných vědeckých důkazů publikovaných v období leden 2019–únor 2020 (viz Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, systematických review a HTA). Původní vyhledávací strategie byla částečně modifikována pro naše specifické diagnózy s využitím vyhledávacích strategií použitých při vytváření HTA Hadron Therapy in Children²³ a HTA Proton Beam Therapy for the Treatment of Cancer in Children and Adults.²⁴ Vyhledávání proběhlo v databázích

MEDLINE (Ovid), Embase (Elsevier), Cochrane Library, v registru klinických studií Clinical Trials.gov a v dalších zdrojích publikující klinické doporučené postupy a HTA (Centers for Medicare and Medicaid Services, Food and Drug Administration, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Agency for Healthcare Research and Quality, Informational Network of Agencies for Health Technology Assessment). Identifikované publikace byly následně nahrány do citačního manažeru EndNote VX9.2 (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) a byla provedena jejich deduplikace.

V první fázi procesu výběru relevantních studií nezávisle na sobě dva metodici prověřili všechny potenciálně relevantní články podle jejich názvů a abstraktů. Články, které splňovaly soubor kritérií pro vyhledávání a priori, byly zahrnuty do fulltextového hodnocení. Vyloučili jsme abstrakty z konferencí, články v jiném než anglickém jazyce, duplicitní publikace, které neuváděly jiná data nebo doby sledování, bílé knihy, narativní (literární) review a předběžné zprávy a neúplná ekonomická hodnocení. Druhá fáze zahrnovala vyhledání fulltextů na základě referenčních seznamů již dříve zařazených studií. Závěrečná fáze algoritmu pro výběr studií spočívala v kritickém hodnocení a výběru z těchto studií za použití souboru předem formulovaných kritérií pro zařazení (inclusion criteria), opět dvěma nezávislými hodnotiteli.

Obrázek 5. PRISMA diagram znázorňující postup aktualizovaného vyhledávání a výběru studií (únor 2020)



V rámci vyhledávání bylo nalezeno 356 potenciálně relevantních článků v databázích a 21 článků v registrech. (Z registrovaných klinických studií se pouze jedna věnovala protonové léčbě u dětských pacientů a její dokončení je plánováno na rok 2028.) Po odstranění duplikátů zůstalo 312 textů pro výběr podle názvu a abstraktu. Z nich bylo potenciálně relevantních 23 textů, z nichž u 20 byl nalezen a hodnocen plnotext. Z toho počtu byl pouze jeden článek relevantní v rámci stanovených PICO otázek. Po prohledávání bibliografických seznamů potenciálně relevantních článků nebyla zařazena žádná další studie. PRISMA diagram (Obrázek 5) znázorňuje proces vyhledávání a jeho výsledky.

Současné KDP je tedy založeno na důkazech z HTA z roku 2019⁴ a jedné další studii z roku 2019.²⁵

Dodatečné vyhledávání existujících KDP

V červnu 2021 byl ručním vyhledáváním literatury nalezen jeden klinický doporučený postup²⁶ (květen 2021) založený na HTA²⁷ (květen 2021). Toto KDP vytvořilo jen jedno doporučení: „Ontario Health na základě pokynů Ontario Health Technology Advisory Committee doporučuje financovat terapii protonovým paprskem pro dětské typy nádorů a určitou skupinu nádorů dospělých vyžadující kurativní radioterapii z veřejných zdrojů.“ V České republice je v současnosti protonová terapie financována z veřejného zdravotního pojištění. Zmiňovaný KDP nevydal žádná doporučení ohledně efektivity nebo bezpečnosti léčby protonovým paprskem ve srovnání s jinými typy léčby, což je cílem současného KDP. Zmiňované HTA²⁷ nepřineslo žádné nové výsledky. Literatura ve zmiňovaném dokumentu byla prohledána jen do září 2019 a byla zařazena jen jedna publikace.⁴

Kritické hodnocení existujících systematických review

Nalezené HTA⁴ bylo zhodnoceno dvěma členy Kontrolní komise (tj. zkušenými metodiky pro tvorbu a hodnocení systematických review a doporučených postupů). Níže je uvedený výsledek kritického hodnocení a kompletní hodnocení je v Příloha B: Kritický hodnotící nástroj pro systematická review upraveno dle (Aromataris et al., 2014)²⁸.

Výsledek kritického hodnocení

existuje relevantní systematické review?

je kvalitní po hodnocení standardizovaným hodnotícím nástrojem pro systematická review (Příloha B) (Aromataris et al., 2014)²⁸

→ tvorba nového KDP na jeho podkladě (popř. update SR, pokud není recentní)

není kvalitní po hodnocení standardizovaným hodnotícím nástrojem pro systematická review (Příloha B) (Aromataris et al., 2014)

→ tvorba systematických review (dle počtu guideline otázek) → tvorba nového KDP

neexistuje žádné relevantní a kvalitní systematické review

→ tvorba systematických review (dle počtu guideline otázek) → tvorba nového KDP

Hodnocení důležitosti (kritičnosti) výstupů

Níže uvedená Tabulka 3 obsahuje seznam výstupů a hodnocení jejich důležitosti expertním panelem. Dle Národní metodiky tvorby KDP (vycházející z GRADE přístupu) expertní panel hodnotí klinické výstupy (outcomes) na škále 9–1 dle jejich důležitosti pro rozhodování o efektu a bezpečnosti léčby a pro tvorbu doporučení. Kritické (hodnocení 9–7) a důležité (hodnocení 6–4) výstupy jsou určující pro tvorbu doporučení. Výstupy s omezeným významem (hodnocení 3–1) jsou určující jen v omezené míře.

Primární sledované výstupy tohoto KDP jsou následující:

- Celkové přežití (Overall survival, OS)
- Přežití bez progresu (PFS) nebo lokální kontrola (LC)
 - Přežití bez nemoci (DFS)
 - Přežití bez recidivy (RFS)
- Toxicita související s léčbou a riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Tabulka 3. Hodnocení důležitosti výstupů

Výstup	Hodnocení důležitosti výstupu na škále 1–9	Hodnocení slovní (kritické, důležité, s omezeným významem)
Celkové přežití	9	Kritické
Úmrtnost následkem nemoci	8	Kritické
Celková úmrtnost	8	Kritické
Regrese nádoru, lokální kontrola, recidiva (progression free či relapse free survival)	8	Kritické
Incidence metastáz	8	Kritické
Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů	7	Kritické
Nezbytnost následné terapie	7	Kritické
Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky (např. zrak pro oční nádory, IQ u nádorů mozku)	7	Kritické
Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery	6	Důležité
Toxicita léčby zahrnující systémové účinky a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy	6	Důležité
Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice	7	Kritické

Základní popis metodiky tvorby KDP

1 Metodika tvorby KDP

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE.²⁹ Vzhledem k tomu, že nebyl nalezen vhodný již existující KDP pro adopci, adaptaci nebo adolopment, byla použita **metoda de novo tvorby KDP**.

V rámci de novo tvorby KDP byly stanoveny klinické (PICO) otázky (viz kapitola Guideline [klinické otázky]) a seznam výstupů. Jednotlivé výstupy byly expertním panelem ohodnoceny na stupnici od 9 do 1 na základě své důležitosti (kritické 9–7, důležité 6–4 a s omezeným významem 3–1) (viz kapitola Hodnocení důležitosti [kritičnosti] výstupů).

Po systematickém vyhledávání odborné literatury informační specialistkou bylo metodiky a pracovním týmem zvoleno za výchozí zdroj health technology assessment (HTA)⁴ jako relevantní a metodologicky správné (viz výsledky kritického hodnocení v Příloha B: Kritický hodnotící nástroj pro systematická review upraveno dle (Aromataris et al., 2014)²⁸). Tento zdrojový dokument byl poprvé publikován v roce 2014²⁴ a následně aktualizován v roce 2019.⁴ Výsledky obou verzí HTA byly v tomto KDP sloučeny a doplněny o aktualizaci dat – literatury z února 2020 (viz kapitola Vyhledávání existujících relevantních systematických review a Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, systematických review a HTA). Zdrojový dokument se zabýval i problematikou protonové terapie u dospělých, avšak tato část nebyla pro tento KDP, který se věnuje jen dětským onkologickým pacientům, relevantní. Dále se tento KDP nezabývá nákladovostí, jelikož důkazy ze zahraničního zdravotnického systému nejsou přenosné do prostředí českého zdravotnictví.

1.1 Metodika vypracování epidemiologické analýzy dat

Analýza byla vypracována v červenci 2021 a opírá se o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě; v současnosti jsou data k dispozici za období 2010–2019. Pacienti jsou identifikováni vykázaním některého z vybraných výkonů s vazbou na protonovou léčbu (jde pouze o pacienty léčené v rámci veřejného zdravotního pojištění), kompletní seznam výkonů je uveden v Tabulka 4. Dále byl vypracován seznam tříznakových a čtyřznakových diagnóz (dle MKN), které byly vykázané pacientům s protonovou terapií.

Tabulka 4: Výkony použité pro identifikaci pacientů pro epidemiologickou analýzu protonové léčby na základě dat Národního zdravotnického systému (NZIS)

43641	RADIOTERAPIE ŘÍZENÁ OBRAZEM (IGRT) S TROJROZMĚRNÝM ZOBRAZENÍM
43652	(ČPZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 1. POLE PROTONOVÉ OZÁŘENÍ MIMO KRANIOSPINÁLNÍ OSU
43652	PROTONOVÉ OZÁŘENÍ MIMO KRANIOSPINÁLNÍ OSU
43653	PROTONOVÉ OZÁŘENÍ V KRANIOSPINÁLNÍ OSE

43820	(ČPZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ DĚTI (OZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ DÍTĚTE – 1 FRAKCE (PTC PRAHA) (ZP MV) Protonové ozáření – dítě (1 frakce)
43837	(ČPZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 1. POLE
43838	(ČPZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 2. POLE (ZPŠ) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 2. POLE – IČZ 08922000 (OZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ – 2.POLE (PTC PRAHA)
43839	(ČPZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 3. POLE (OZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ – 3.POLE (PTC PRAHA) (ZPŠ) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 3. POLE – IČZ 08922000
43840	(ČPZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 4. POLE (OZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ – 4.POLE A DALŠÍ (PTC PRAHA) (ZPŠ) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ 4. POLE A DALŠÍCH – IČZ 08922000
43841	(OZP) PROTONOVÉ OZÁŘENÍ PRO CA PROSTATY – ČASNÉ STADIUM – BALÍČEK (PTC PRAHA) Stereotaktická radioterapie (ČPZP) STEREOTAKTICKÁ PROTONOVÁ RADIOTERAPIE
43843	(ZP MV) Protonové ozáření – dospělý (1 frakce)
P1020	Frakce pro Stereotaktickou léčbu
P1021	Frakce
P1022	Prostata časná
P1023	Prostata lokálně pokročilá
P1025	Plíce-pokročilé stadium
P1026	Pankreas – vše
P1027	Jícen
P1029	Nádory měkkých částí pohybového aparátu
P1030	Parotidy – vše
P1031	Nazofarynx – vše
P1032	Sinusy-vše
P1033	CNS
P1034	Maligní lymfomy
P1036	Stereotaktická protonová léčba – děti do 18 let – frakce
P1037	Protonová radioterapie s plně modulovanou intenzitou

1.2 Formulace doporučení a setkání expertního panelu odborníků

Expertní panel, složený z lékařských odborníků z celého území České republiky v oblasti klinické a radiační onkologie a zástupců centra protonové léčby, určil rozsah klinických (guideline) otázek a důležitost jednotlivých výstupů. Osloveno a vyzváno k účasti bylo 16 odborníků, setkání a hlasování se zúčastnili ti, kteří projevíli zájem. Jmenovité složení panelu je uvedeno v úvodní části KDP **Členové multidisciplinárního KDP panelu**. Pracovní verze KDP, jejíž součástí byly také výsledky obsažené ve

zdrojovém HTA, tabulky souhrnu zjištění (summary of findings) dle GRADE systému a návrhy jednotlivých doporučení, byla členům panelu rozeslána měsíc před prezenčním setkáním, které se uskutečnilo v říjnu 2021. Znění jednotlivých doporučení byla navržena pro každou klinickou otázku dle typu nádorů u dětí na základě vědeckých důkazů ze zdrojového HTA⁴ a z de-novo vyhledávání.

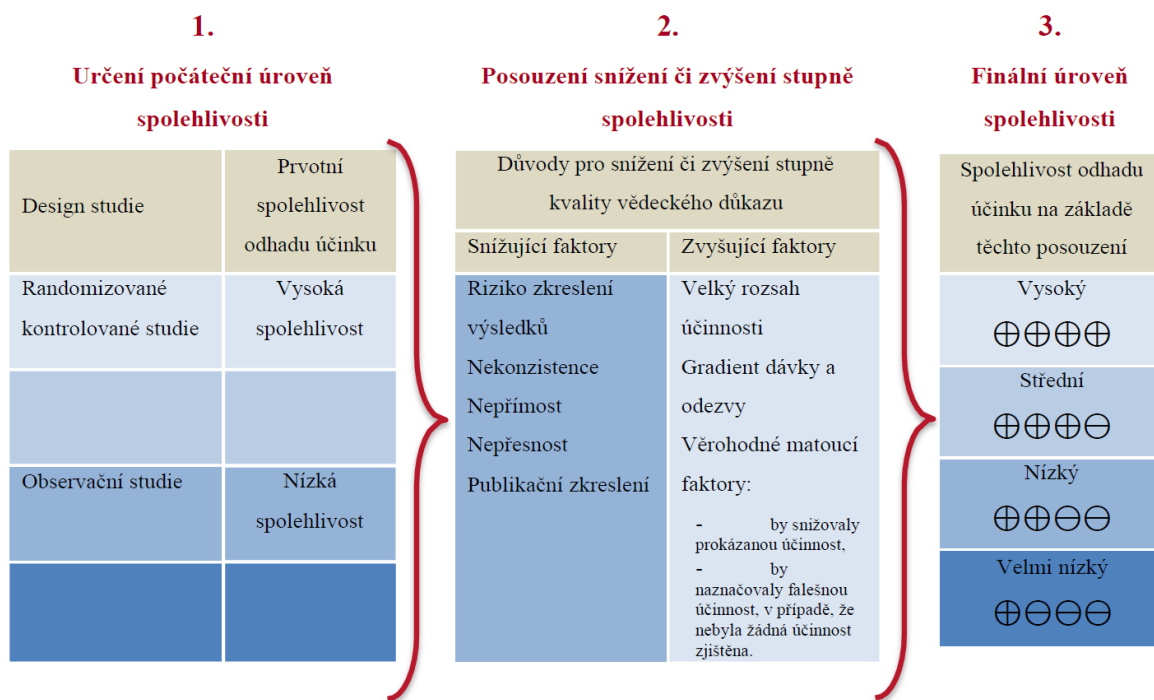
Na setkání, na němž byli přítomni také metodici z tvůrčího týmu, byla členům panelu stručně prezentována metodika tvorby KDP, proces rozhodování panelu a byl dán prostor k diskusi. Následovalo předložení souhrnu důkazů pro každé jednotlivé doporučení a návrh znění konkrétního doporučení. Hranice pro schválení znění daného doporučení byla předem stanovena jako 66,6% (2/3) souhlas přítomných. **Panel postupně hlasoval a vždy jednomyslně (100 %) schválil formulaci konkrétního doporučení, či se shodl na tom, že na základě (ne)existujících důkazů nelze na danou klinickou otázku doporučení formulovat.**

Výsledky hlasování byly zpracovány do plnotextu KDP, který byl následně členům panelu předložen jako druhá pracovní verze. Tu měli k dispozici další týden na případné připomínkování. Tato verze byla následně předložena garanční komisi projektu ke schválení jako V01.

1.3 Jistota důkazů a síla doporučení

Jistota (kvalita) důkazů byla hodnocena systémem GRADE již autory zdrojového HTA a zkontrolována metodiky i pracovním týmem KDP. Podrobná metodika postupu je uvedena v kapitole Hodnocení kvality důkazů dle GRADE. Původní hodnocení jistoty důkazy dle GRADE³⁰ metodiky ve zdrojovém HTA bylo poupraveno tvůrčím týmem KDP tak, aby plně odpovídalo současným postupům v aplikaci metodiky GRADE.

Obrázek 6. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE



Důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií jsou považovány za důkazy s vysokou kvalitou a následně může dojít ke snížení hodnocení o maximálně tři stupně (na velmi nízkou kvalitu) v případě metodologických nedostatků. Důkazy z nerandomizovaných studií mají nízkou kvalitu a mohou být sníženy o jeden stupeň v případě nedostatků a/nebo zvýšeny o dva stupně v případě velkého účinku, gradientu dávky a odezvy nebo příznivých matoucích faktorů. Ve výsledku může být jistota důkazů pro randomizované i nerandomizované studie na škále od velmi nízké po vysokou (viz Obrázek 6). Tabulka 5 uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Tabulka 5. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Jistota důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Síla doporučení byla určena expertním panelem pro každé doporučení dle systému GRADE³⁰ a v souladu s Národní metodikou tvorby KDP.²⁹ Silné doporučení znamená, že všichni nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř všech pacientů vymezených v doporučení. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset pouze s úrovní jistoty důkazů. I důkazy velmi nízké jistoty mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje zejména přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle pacientů) a další důležité parametry. Podrobné vysvětlení úsudků expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, viz Tabulka 6.

Tabulka 6. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

1.4 Střet zájmu a financování

KDP byl financován z projektu Klinické doporučené postupy (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221). Financující subjekt ani vedení projektu (Garanční komise) nijak neovlivnili tvorbu KDP ani znění doporučení.

Střety zájmů (Příloha D) všech členů pracovního týmu a expertního panelu jsou součástí projektové dokumentace. Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy KDP byly zjišťovány a písemně dokumentovány. Případný nežádoucí vliv protichůdných zájmů byl minimalizován skutečností, že řešerše, výběr, hodnocení literatury a přípravu podkladů pro rozhodnutí expertního panelu prováděli metodici nezávisle na členech tvůrčího týmu (klinikách).

1.5 Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře externím oponentům, odborníkům z oblasti onkologie. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře, trvající 30 dnů. Připomínky byly zapracované a vznikla třetí, finální verze KDP určena k publikaci.

1.6 Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace KDP je plánována za 5 let od publikace s použitím Národní metodiky pro tvorbu KDP. Pokud budou k dispozici nové důkazy s potenciálem informovat doporučení, může být KDP aktualizován případně i dříve.

2 Metodika zdrojového HTA

Nalezené zdrojové HTA⁴ se věnovalo klinickým otázkám v souladu s těmi stanovenými v tomto klinickém doporučeném postupu (viz. Kapitola Guideline/klinické otázky a Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO).

2.1 Zdroje dat a vyhledávací strategie ve zdrojovém HTA

K identifikaci relevantní recenzované literatury bylo provedeno formální strukturované systematické vyhledávání v celé řadě databází, včetně PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials a Cochrane databáze systematických review, další zdroje (ClinicalTrials.gov, National Guideline Clearinghouse, Center for Reviews and Dissemination Database) byly prohledány za účelem identifikace relevantních klinických doporučených postupů a dříve provedených hodnocení. Také byly ručně prohledány referenční seznamy relevantních studií a systematických review. Vyhledávání bylo provedeno v listopadu 2013 a následně v prosinci 2018 autory zdrojového HTA.⁴ Tvůrčí tým českého KDP provedl

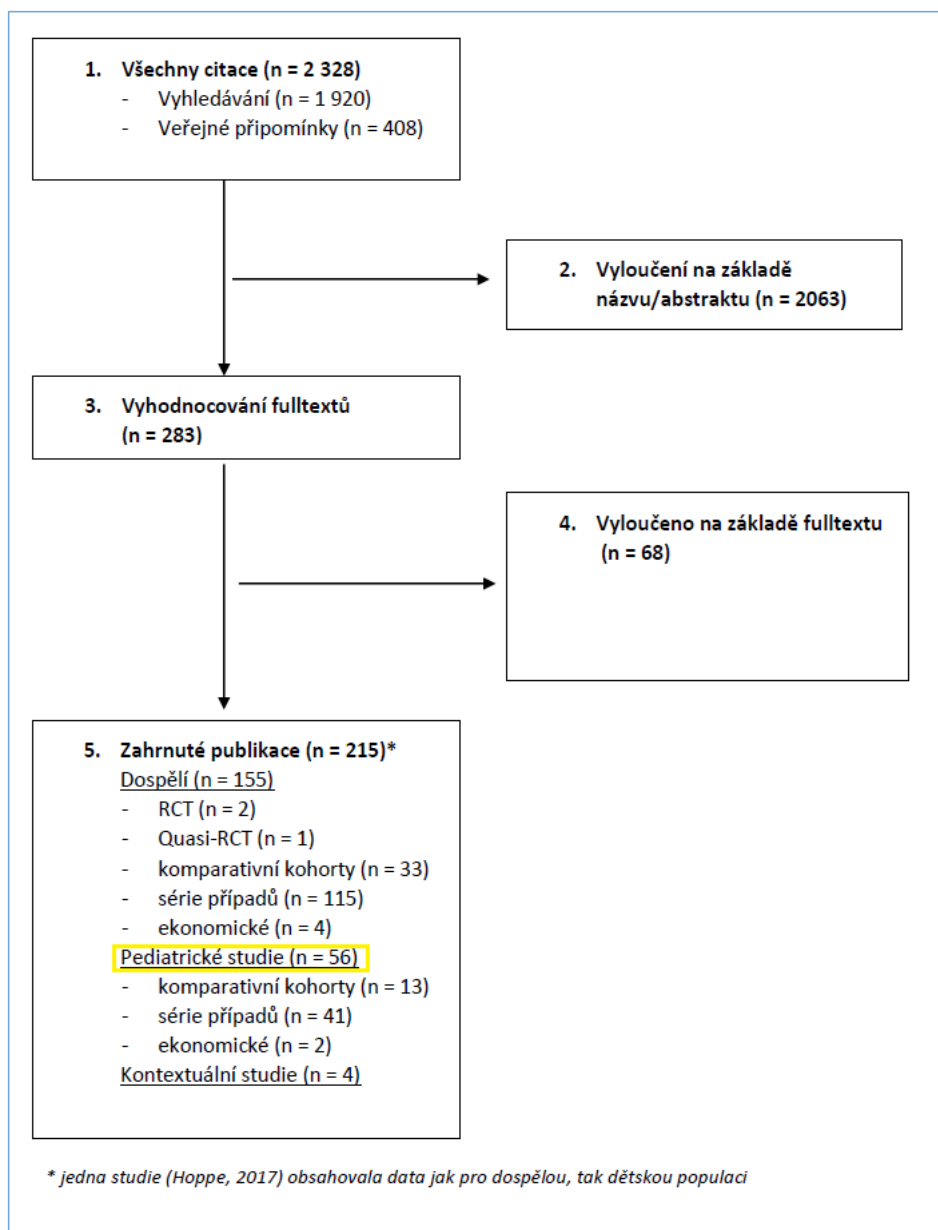
aktualizaci vyhledávání v únoru 2020 (viz Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, systematických review a HTA a kapitola Vyhledávání existujících relevantních KDP a systematických review).

Vyhledávání proběhlo ve čtyřech fázích. První fáze procesu výběru studie spočívala v komplexním vyhledávání v elektronických databázích a kontroly referenčních seznamů vyhledaných titulů. Ve druhé fázi byly vybrány možné relevantní články podle jejich názvů a abstraktů. Toto provedli nezávisle na sobě dva výzkumníci. Publikace, které splňovaly soubor kritérií pro vyhledávání a priori, byly hodnoceny ve své fulltextové podobě. Vyloučeny byly abstrakty z konferencí, články v jiném než anglickém jazyce, duplicitní publikace, které neuváděly jiná data nebo doby sledování, bílé knihy, narativní (literární) review a předběžné zprávy. Pokud se hodnotitelé neshodli na hodnocení dané publikace, byla zařazena do další fáze hodnocení. Třetí fáze zahrnovala vyhledání zbývajících fulltextů. Závěrečná fáze algoritmu pro výběr studií spočívala v hodnocení a výběru z těchto studií za použití souboru předem formulovaných kritérií pro zařazení (inclusion criteria), opět dvěma nezávislymi hodnotiteli. Vzájemné neshody byly vyřešeny v rámci diskuse a v případě potřeby rozhodl třetí hodnotitel.

Primárně bylo vyhledávání zaměřeno na srovnávací studie, které poskytují přímé srovnání léčby ve stejné základní populaci pacientů, a jsou tak považovány za důkazy vyšší kvality ve srovnání se sériemi případů, které poskytují pouze nepřímá srovnání. Studie, které nepřímo porovnávaly výsledky ze samostatných sérií případů, byly považovány za série případů a byly uvedeny pouze pro protonovou terapii.

Nebyly zahrnuty studie, které neuváděly žádné klinické výstupy.

Obrázek 7. Diagram znázorňující postup výběru studií ve zdrojovém dokumentu⁴



2.2 Extrakce dat

Tvůrci zdrojového HTA extrahovali z klinických studií tyto údaje: design studie, časové období studie, kontext, stát, velikost vzorku, kritéria pro zařazení a vyloučení, charakteristiky zkoumané populace, dobu sledování, financování studie a střety zájmů, charakteristiky terapie protonovým paprskem (např. technika, informace o dávce, frakcionace), charakteristiky nádoru (např. histologie, lokace, metastatický stav), výsledky studie a nežádoucí účinky. Podrobné charakteristiky studií a jejich výstupů jsou uvedeny v kapitole Doporučení.

2.3 Hodnocení rizika zkreslení zahrnutých studií

Metoda použitá pro hodnocení kvality důkazů jednotlivých studií, stejně jako celkové síly důkazů pro každý primární výstup srovnávacích studií, byla založena na kritériích a metodách stanovených v příručce Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,³¹ zásadách navržených pracovní skupinou Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group^{30,32–36} a doporučeních Agentury pro výzkum a kvalitu zdravotní péče (AHRQ). Na základě těchto kritérií kvality byla každé srovnávací studii vybrané pro zařazení do klíčové otázky udělena hodnocení dle rizika zkreslení. Pro srovnávací kohortové studie jsou obvykle primárním zdrojem zkreslení ztráty při follow-upu a matoucí faktory. Riziko zkreslení nebylo hodnoceno u sérií případů (studie s jedním ramenem). Všechny série případů byly považovány za studie s vysokým rizikem zkreslení.

Pro účely zpracování zdrojového HTA byly při neexistenci kvalitních RCT za „nejlepší důkaz“ považovány prospektivní srovnávací kohortové studie, které kontrolovaly zavádějící faktory a u nichž bylo $\geq 80\%$ následný follow-up a $\leq 10\%$ rozdíl ve follow-upu mezi léčbami. Pokud jde o kvalitu studií, tvůrci se zaměřili na srovnatelnost skupin s ohledem na měření, retenci pacientů (následné sledování nejméně 80%) a náležitou pozornost věnovanou analýze v případech vyskytujících se zavádějících faktorů.

2.4 Hodnocení kvality důkazů dle GRADE

Kvalitu důkazů pro všechny primární zdravotní výstupy hodnotili dva výzkumníci podle zásad pro adaptaci GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation),³⁰ dle stanov organizace Agency for Healthcare Research and Quality.^{32,37–39} Kvalita důkazů byla založena na důkazech nejvyšší kvality dostupných ze srovnávacích studií pro daný výstup. Při určování kvality souboru důkazů ohledně jednotlivých výstupů byly zváženy následující oblasti:

Riziko zkreslení (risk of bias): Míra, do jaké jsou zahrnuté studie chráněny před zkreslením.

Konzistence (consistency): Stupeň, do jakého jednotlivé zahrnuté studie přinášejí výsledky s podobnou velikostí účinku, rozsahem a variabilitou.

Přímost (directness): Popisuje, zda je důkaz přímo spojen s výstupy týkajícími se pacientova zdraví nebo zda jsou komparátory intervencí přímé.

Přesnost (precision): Popisuje míru jistoty ohledně odhadů účinků.

Publikační zkreslení (publication bias): Uvažuje se o nich v případech, kdy je podezření ze selektivního publikování nebo selektivního uvádění výsledků. Pro nerandomizované studie je lze obtížně stanovit.

Při posuzování kvality důkazů u studií, v nichž byla provedena analýza jednotlivých podskupin, autoři také vzali v úvahu, zda byla analýza podskupiny předem v plánu a zda byl proveden test homogenity nebo interakce.

Soubory důkazů sestávající z RCT jsou primárně považovány za důkazy vysoké kvality. Obecně platí, že metodologie GRADE a AHRQ zpočátku považují nerandomizované studie za důkazy nízké kvality, protože takové studie jsou obvykle vystaveny vyššímu riziku zkreslení kvůli nedostatečné randomizaci a nemožnosti kontrolovat kritické matoucí faktory. V některých případech (např. vzácné stavy, dětské populace) však RCT nemusí existovat, mohou být neproveditelné, neetické nebo v zásadě nepoužitelné

pro cílové populace, které mají být léčeny, a použití vysoce kvalitních nerandomizovaných observačních studií může poskytnout „nejlepší důkaz“ a může nahradit důkazy z RCT.⁴⁰ To však neznamená, že kvalita nerandomizovaných studií je automaticky zvýšena. Znamená to jen, že tyto studie představují nejlepší dostupné důkazy a že tvůrci rozhodnutí musí přijmout a zvážit větší nejistotu takových důkazů; neměl by se přeceňovat odhad účinků takovýchto studií. Observační studie jen s několika málo metodickými omezeními, kde jsou rizika zkreslení pod kontrolou díky způsobu provedení studie nebo analýzy, mohou být zpočátku považovány za studie střední až nízké kvality.⁴¹

Kvalita důkazů mohla být snížena na základě výše popsaných omezení. Mohou ale také nastat situace, kdy hodnocení studií (zejména observačních) mohlo být zvýšeno (upgraded), pokud daná studie měla velký rozsah účinku nebo pokud byl identifikován vztah mezi dávkou a odezvou (dose-response relationship) a neexistovaly žádné důvody pro snížení hodnocení z výše uvedených důvodů a nebylo u nich podezření na zavádějící faktory.

Publikační zkreslení a zkreslené uvádění výsledků je obtížné posoudit, zejména při nižším počtu než 10 RCT a observačních studií.^{40,41} Publikační zkreslení byla ve všech studiích neznámá, a proto byla tato doména vyloučena z tabulek důkazů. Konečná kvalita důkazů byla celkově hodnocena jako vysoká, střední, nízká nebo velmi nízká:

- **Vysoká** – existuje silné přesvědčení, že odhady velikosti účinku u daného výstupu se blíží jeho skutečnému účinku; v souboru důkazů je jen minimum nedostatků, nebo se nevyskytují žádné.
- **Střední** – existuje středně silné přesvědčení, že odhady velikosti účinku se u daného výstupu blíží jeho skutečnému účinku; v souboru důkazů je několik nedostatků.
- **Nízká** – důvěra, že odhady velikosti účinku se u daného výstupu blíží jeho skutečnému účinku, je omezená; existují závažné nebo četné nedostatky v souboru důkazů; odhad se blíží skutečnému účinku, jsou potřeba další důkazy.
- **Velmi nízká** – nemáme žádné důkazy, nejsme schopni odhadnout účinek nebo nemáme důvěru v odhad účinku pro daný výstup; NEBO není žádný dostupný důkaz nebo má soubor důkazů nepřijatelné nedostatky, které znemožňují hodnocení.

Primárními výstupy bylo celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS), recidiva a toxicita související s léčbou nebo jiná poškození. Kvalita důkazu byla hodnocena pouze pro tyto primární výstupy. Pokud byly k dispozici důkazy z RCT nebo kvalitnější, byly použity k posouzení celkové síly důkazů tyto. Pokud nebyly dostupné RCT, byly pro hodnocení celkové kvality důkazů použity srovnávací observační studie nejvyšší kvality. Důkazy dostupné pouze ze sérií případů byly považovány za důkazy velmi nízké kvality, protože není možné učinit závěry týkající se srovnání účinnosti nebo bezpečnosti, pokud neexistuje srovnání s alternativní léčbou na skupinách pacientů ze stejné základní populace.

Při hodnocení celkových závěrů a zjištění bylo bráno v úvahu:

- Porovnání obecné kvality důkazů zahrnutých srovnávacích studií účinnosti u primárních výstupů.
- Porovnání použitých komparátorů.
- Posouzení toho, zda nové důkazy představují zásadní změnu důkazů založenou na existenci protichůdných zjištění nebo zásadních změn v efektivitě bez protichůdných zjištění na základě nejvyšší dostupné kvality důkazů. Byly zváženy podstatné změny ve velikosti účinku (např. ≥ 50

%) nebo změny statistické významnosti nad „hraničními“ změnami (např. hraniční hodnoty p-hodnoty 0,4 až 0,06) ve studiích srovnatelné kvality.

- Posouzení toho, zda nové důkazy mohou znamenat významnou újmu, přičemž riziko poškození převáží přínosy.
- Posouzení toho, zda nové důkazy poskytují vysoce kvalitní data o klinicky významném rozšíření léčby (např. na nové podskupiny pacientů) nebo klinicky důležité varování.

2.5 Analýza

Důkazy byly shrnuty kvalitativně i kvantitativně. Protože většina studií byla observačních a byla mezi nimi značná heterogenita s ohledem na populace pacientů, studované nádory/stavy, léčbu a klinické metody, metaanalýzy nebyly provedeny.

Při absenci upravených odhadů velikosti účinků byla pro dichotomické výstupy vypočtena hrubá relativní rizika (risk ratio, RR) a 95% intervaly spolehlivosti s použitím buď STATA nebo Rothman Episheet,^{42,43} zejména pro poškození, pokud se zdálo, že rozdíly mezi léčbami se přibližují statistické významnosti pouze pro primární výstupy/poškození. Pro případy s méně než pěti pozorováními v jednom rameni studie byly použity exaktní metody. Studie, v nichž autoři studie uvedli odhady účinků, které byly upraveny o matoucí faktory, byly upřednostňovány. Pro série případů nebyly vypočítány rozdíly rizik, protože nelze odvodit příčinnou souvislost.

Doporučení

V této části jsou prezentovány výsledky z dostupných studií – vědeckých důkazů o protonové léčbě dětských onkologických pacientů dle jednotlivých diagnóz:

1. Nádory mozku, spinální a paraspinální nádory
2. Nádory hlavy a krku (včetně báze lebni)
3. Lymfomy
4. Oční nádory
5. Sarkomy měkkých tkání
6. Kostní nádory

Každá následující kapitola začíná stanovením klinických otázek narativně i ve formě PICO elementů a formulovaným doporučením pro daný typ/lokalizaci nádorů se symboly pro úroveň jistoty důkazů a síly doporučení dle metodiky GRADE a se zdůvodněním doporučení. Další část je věnována souhrnu vědeckých důkazů, ve kterém je vždy narativně popsán soubor všech dohledaných studií a tabulkově znázorněn prostřednictvím GRADE souhrnu zjištění (Summary of Findings), vždy odděleně pro srovnávací studie a pro série případů (studie bez kontrolní skupiny), který prezentuje nalezené studie a jejich úroveň jistoty důkazů a důvody pro snížení, nebo zvýšení úrovně jistoty. Každá podkapitola na závěr obsahuje shrnutí důkazů pro daný typ/lokalizaci nádorů. Všechny podrobné informace o nalezených vědeckých důkazech se pak nacházejí v příslušných, přehledně členěných, přílohách KDP.

Souhrnný popis dostupných důkazů a jejich kvality

V této části souhrnně uvádíme nalezené relevantní důkazy o protonové léčbě u dětí a popis jejich kvality. Celkem bylo identifikováno **15 srovnávacích studií (kohortových) a 78 sérií případů (studie bez kontrolní skupiny)**. Tabulka 7 uvádí počet publikací pro jednotlivé typy nádorů u dětí dle designu studie. Srovnávací studie, které poskytují přímé srovnání ošetření ve stejné základní populaci pacientů, se považují za silnější důkazy než nepřímé srovnání v sériích případů. Všechny série případů byly ve zdrojovém HTA považovány za studie s vysokým rizikem zkreslení, a proto nebylo provedeno jejich formální hodnocení (všechny byly vyhodnoceny jako studie s velmi nízkou jistotou důkazů). Hodnocení těchto studií dle metodiky GRADE bylo doplněno metodikou KDP.

Tabulka 7. Počet nalezených relevantních publikací pro jednotlivé typy nádorů u dětí dle designu studie (konkrétní studie, viz citace v jednotlivých kapitolách)

Typ nádorů	Počet publikací srovnávacích studií (RCT nebo kohortových)	Počet publikací sérií případů (bez kontrolní skupiny)
Mozkové nádory	12	43
Spinální a paraspinální nádory	0	0
Nádory hlavy a krku	1	16
Lymfomy	0	2
Oční nádory	2	6
Sarkomy měkkých tkání	0	8
Nádory kostí	0	3

Pro nádory mozku u dětí bylo nalezeno celkově 12 srovnávacích studií a 43 sérií případů, z toho pro primární léčbu nádorů mozku u dětí (žádné studie se nevěnovaly spinálním a paraspinálním nádorům) bylo identifikováno šest retrospektivních kohortových studií a dvě prospektivní kohortové studie, které vyhodnocovaly účinnost, nebo jak účinnost, tak bezpečnost léčby. Další tři kohortové studie popisovaly jen bezpečnost (nežádoucí účinky) léčby. Ze 43 nalezených sérií případů se jich 42 věnovalo primární léčbě nádorů. Pro salvage léčbu nebyly identifikovány žádné srovnávací studie, které by splňovaly kritéria pro zařazení. Nicméně pro salvage terapii byla nalezena jedna série případů, ve které měla nadpoloviční většina pacientů recidivu. Jistota důkazů pro studie nádorů mozku u dětí byla ohodnocena jako nízká u srovnávacích studií a velmi nízká u sérií případů.

Celkově v rámci primární léčby **nádorů hlavy a krku** byla identifikována 1 srovnávací studie (jen pro nežádoucí účinky) a 16 sérií případů (účinnost i nežádoucí účinky). Nebyla nalezena žádná studie související se salvage léčbou. Bylo identifikováno 16 sérií případů u pacientů, kteří dostávali PBT pro různé typy nádorů hlavy a krku. Jistota důkazů byla velmi nízká.

Pro **lymfomy** dětského věku byly nalezeny pouze 2 série případů, které popisovaly pacienty s dětským Hodgkinovým lymfomem. Nebyla nalezena žádná srovnávací studie. Nebyly nalezeny žádné studie o salvage terapii. Vzhledem k částečné shodě autorů a institucí není jasné, zda v těchto studiích mohlo dojít k překrytí populací pacientů. PBT byla použita dominantně jako konsolidační léčba po chemoterapii. Jistota důkazů byla velmi nízká.

Pro téma **očních nádorů** u dětských pacientů byly nalezeny dvě srovnávací studie, pět retrospektivních studií zaměřených pouze na oční nádory a jedna studie zahrnující pacienty s nádory mozku, hlavy a oka. Jistota důkazů byla velmi nízká.

Pro sarkomy měkkých tkání u dětských pacientů nebyly identifikovány žádné srovnávací studie. Pouze osm sérií případů s limitovaným počtem pacientů hodnotilo PBT z hlediska léčby dětských nádorů měkkých tkání. Jistota důkazů byla velmi nízká.

Pro **kostní nádory** dětského věku nebyly identifikovány žádné srovnávací studie; byly identifikovány pouze tři série případů s limitovaným počtem pacientů. Jistota důkazů byla velmi nízká.

Popis kvality dostupných důkazů⁴

Srovnávací důkazy jsou primárně z retrospektivních, nerandomizovaných (observačních) studií, v nichž bylo shledáno mírně vysoké riziko zkreslení (bias), s výjimkou případů, kdy je to uvedeno v podrobném popisu výsledků. Většina studií byla retrospektivní a při interpretaci výsledků studie je třeba zvážit řadu možných zdrojů zkreslení. Pro účely tohoto review byly prospektivní srovnávací kohortové studie, které kontrolovaly zavádění (confounding) a u nichž došlo k $\geq 80\%$ následnému sledování (follow-up) a $\leq 10\%$ rozdílu v následném sledování mezi léčbami bylo považováno za „nejlepší důkaz“, pokud neexistovalo kvalitní RCT. Všechna tato kritéria splnilo jen málo studií.

Ve většině případů byly léčebné skupiny vytvořeny na základě historických změn ve způsobech radioterapie, tj. běžnější fotonová radioterapie, včetně 3DCRT, byla dodána pacientům v době před přechodem na PBT, kdy se stala tato metoda dostupnější. Jedním z důsledků použití chronologicky po sobě následujících kontrol v těchto studiích je rozdílná délka sledování v každé léčebné skupině; první skupiny, které dostávaly fotonovou terapii, měly delší sledování než ty, které dostávaly PBT. Ve většině

studí byly zaznamenány rozdíly mezi léčebnými skupinami, pokud jde o charakteristiky pacientů, prezentaci, stádium nádoru, komorbiditu, předchozí nebo souběžné léčby a chirurgické faktory. Ačkoli mnoho studií vyhodnotilo možné zavádění (confounding) těmito faktory, existuje možnost zbytkového zavádění nebo jiných zkreslení, které by mohly ovlivnit výsledky.

U studií nebylo jasně uvedeno zaslepené hodnocení výstupů a pravděpodobně ani nebylo provedeno; u výstupů jako přežití nebo úmrtnost to nepředstavuje až takový problém.

U většiny studií byly mezi léčebnými skupinami zaznamenány rozdíly v charakteristice pacientů, příznacích, stadiu nádoru, komorbiditě, předchozí nebo souběžné léčbě a chirurgických faktorech. Ačkoli mnoho studií vyhodnotilo možný zaváděcí efekt (confounding) těchto faktorů, existuje možnost zbytkového zavádění (residual confounding) nebo jiných zkreslení, která by mohla výsledky ovlivnit. Kromě možného zavádění založeného na rozdílech mezi léčebnými skupinami v charakteristice pacientů (např. věk, komorbidita) představuje další potenciální zkreslení výběr léčby (zavádění indikací), podle kterého je pravděpodobnější, že jedinci s pokročilými nebo agresivními nádory podstoupí intenzivnější nebo agresivnější léčbu. Tento koncept může platit nejen pro primární léčbu, nýbrž i kointervence (např. chemoterapii).

Pět studií snížilo zmíněné zkreslení (bias) metodou párového vyvažování založenou na propensity skóre (propensity score matching, PSM) vytvořením kohort, které byly spárované na základě tzv. propensity skóre předpovídaných ze sledovaných výchozích hodnot konkrétních zaváděcích faktorů, což vede k vyvážení faktorů mezi léčebnými skupinami. Metoda párového vyvažování může napomoci při úpravě zaváděcích faktorů a snížení zkreslení z výběru léčby, nicméně existuje riziko, že vzniknou zaváděcí odhady účinnosti, pokud nejsou skupiny správně vyvážené a/nebo při párované analýze nebyly použity vhodné statistické metody.^{44–46} Studie, které používají propensity skóre, by měly přinejmenším určit a odůvodnit volbu použitých kovariancí, popsat statistické metody propensity skóre a analýz párového vyvažování a využít procesy, které zhodnotí míru vyvážení skupin. Tři studie s párovým vyvažováním založeném na propensity skóre uváděly podrobné hodnocení vyváženosti skupin, ale pouze v jedné byly u tzv. vyvážených dat použity vhodné statistické metody. Pět dalších zahrnovalo studie, které při kontrole zavádění použily případové vyvažování, ale pouze dvě z nich u vyvážených dat použily vhodné statistické metody. I když se v retrospektivních kohortových studiích použijí vhodné metody, existuje riziko zbytkového zavádění a výběrového zkreslení.

Velikost vzorků srovnávacích studií se lišila a pohybovala se od 24 do 1 850, nicméně většina studií byla menšího rozsahu s 50 účastníky na léčebné rameno. Velikost vzorků u vzácných typů nádorů byla z pochopitelných důvodů menší. Menší velikost vzorků dozajista ovlivnila schopnost detekovat vzácné události nebo statistické rozdíly mezi léčebnými skupinami a odrazila se v potenciálně nadsazených procentuálních odhadech výstupů.

Níže uvádíme v podkapitolách podrobné výsledky a doporučení pro jednotlivé typy nádorů.

1 Nádory mozku, spinální, paraspinální nádory

1.1 Primární léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 1: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u pacientů dětského věku?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory dětského věku.
I (Intervence)	Primární terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 1	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊖⊖⊖	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn a jistota důkazů pro klinickou otázku 1

Pro klinickou otázku 1 bylo nalezeno celkově 11 srovnávacích studií (12 publikací)^{25,38,39,47–55} a 42 sérií případů.^{7,56–71,71–77,77–95}

Z nalezených srovnávacích studií 6 retrospektivních kohortových studií a 2 prospektivní kohortové studie vyhodnocovaly účinnost nebo zároveň účinnost i bezpečnost léčby. Další 3 kohortové studie se zabývaly pouze toxicitou.

Tabulka 8 (srovnávací studie) a Tabulka 9 (série případů) níže uvádí hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé primární výstupy dle metodiky GRADE. První tabulka byla převzata z původního HTA dokumentu, druhou vytvořili autoři tohoto KDP.

Tabulka 8. Jistota důkazů ze srovnávacích studií pro účinnost a bezpečnost PBT v primární léčbě nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u dětí⁴

Výstupy (outcomes)	Follow-up	Studie (rok, počet pacientů, typ nádoru)	Důvod pro snížení jistoty důkazů	PBT vs. IMRT* nebo CRT Odhad účinku (interval spolehlivosti 95 %)	Jistota důkazů
Celkové přežití	3 roky	Sato 2017 ⁵⁰ (N = 79) Ependymom	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	97 % vs. 81 % p = 0,08	PBT vedlo ke stejnému (Bishop, Kopecky, Eaton) či lepšímu přežití (Sato, Gunther) při srovnání s IMRT či 3D-CRT. Nicméně statistického významu nebylo dosaženo v žádné studii. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
		Bishop 2014 ³⁹ (N = 52) Kraniofaryngeom		94,1 % vs. 96,8 % p = 0,742	
	4 roky	Gunther 2015 ⁴⁹ (N = 72) Ependymom		87,5 % vs. 78,8 % p = 0,21	
	5 let	Kopecky 2017 ⁵² (N = 783) Medulloblastom		NR HR 0,99 p = 0,98	
	6 let	Sato 2017 ⁵⁰ (N = 79) Ependymom		88 % vs. 70 % NR	
		Eaton 2016a,b ^{47,48} (N = 88); Medulloblastom		82,0 % vs. 87,6 % adj. HR 2,17 (0,66– 7,16)	

Výstupy (outcomes)	Follow-up	Studie (rok, počet pacientů, typ nádoru)	Důvod pro snížení jistoty důkazů	PBT vs. IMRT* nebo CRT Odhad účinku (interval spolehlivosti 95 %)	Jistota důkazů
Progression free či Relapse free survival	3 roky	Sato 2017 ^{†50} (N = 79) Ependymom	Nekonzistence Neznámá (různé druhy nádorů) Nepřesnost (-1)	PFS: 82 % vs. 60 % HR (vs IMRT), 0,42 (0,16–1,10)	PFS byl ve 3 a 6 letech u pacientů s ependymomy u nemocných s PBT delší, nicméně rozdíl nenabyl ve 3 letech statistického významu RFS u medulloblastomu byl obdobný. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
	6 let	Eaton 2016a,b ^{47,48} (N = 88); Medulloblastom		RFS: 78,8 % vs. 76,5 % adj. HR 1,31 (0,5–3,41)	
		Sato 2017 ^{†50} (N = 79) Ependymom		PFS: 82 % vs. 38 % P = NR	
Recidiva či relaps	74,4 měs. vs. 85 měs.	Eaton 2016a ⁴⁸ (N = 88) Medulloblastom	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	22,2 % (10/45) vs. 23,3 % (10/43) NR	Recidiva byla identická u pacientů s medulloblastomem, ovšem méně častá u nemocných s ependymomem. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
Hypotyroidismus	56 měs. vs. 121 měs.	Bielamowicz 2018 ³⁸ (N = 84) Medulloblastom	Nepřesnost (-1)	Hypotyroidismus: 19 % vs. 46,3 %; adj. HR 1.85 (0,8–4,2) Primární: 7,3 % vs. 20,4 %; adj HR 2.1 (0,6–7,7) Centrální: 9,8 % vs. 24,0 %; adj HR 2,2 (0,7–6,6)	Hypotyroidismus byl u nemocných léčených PBT méně častý, statistického významu nabyl rozdíl jen u jedné studii. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
	69,6 měs. vs. 84 měs.	Eaton 2016b ⁴⁷ (N=77) Medulloblastom		Hypotyroidismus 22,5 % vs 64,9 % adj OR: 0,13 (0,04–0,41)	
Ostatní endokrinní toxická toxicita	33 měs. vs. 106 měs.	Bishop 2014 ³⁹ (N = 52) Kraniofaryngeom	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	Panhypopituitarismus: 33 % vs. 55 % RR 0,61 (0,31; 1,2) Ostatní endokrinní toxická toxicita: 43 % vs. 23 % RR 1,9 (0,84; 4,3)	Přes nižší výskyt endokrinní toxické toxicity u PBT nabyl rozdíl statistického významu pouze u pohlavních hormonů.

Výstupy (outcomes)	Follow-up	Studie (rok, počet pacientů, typ nádoru)	Důvod pro snížení jistoty důkazů	PBT vs. IMRT* nebo CRT Odhad účinku (interval spolehlivosti 95 %)	Jistota důkazů
	69,6 měs. vs. 84 měs.	Eaton 2016b ⁴⁷ (N = 77) Meduloblastom	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	Porucha růstového hormonu: 52,5 % vs. 56,76 % adj OR 0,81 (0,26–2,59) Porucha pohlavních hormonů: 2,5 % vs. 18,92 % adj OR 0,06 (0,01–0,55) Substituční terapie: 55 % vs. 78,38 % adj OR 0,30 (0,09–0,99)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
Změny v IQ skóre za rok	32,4 měs. vs. 64,8 měs.	Kahalley 2016 ⁵¹ (N = 150) Nádory mozku	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	FSIQ Celkem -0,7 vs. -1,1 p = 0,51 CSI: - 0,8 vs. -0,9 p = 0,89 Lokální RT: 0,6 vs. -1,6 p = 0,34	Rozdíl ve změnách IQ skóre neprokázán. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
	33,6 měs. až 37,2 měs.	Kahalley 2019a ⁵⁵ (N = 93) Nádory mozku	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	PBT vs. operace Rozdíl FSIQ nesignifikantní CSI PBT vs. surgery FSIQ: -2,1 p = 0,020 PSI: -2,6 p = 0,019	Lokální PBT nezpůsobila změny FSIQ, CSI zapříčinila pokles FSIQ I PSI. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
	RT 4,8 let vs. PBT 3,7let	Kahalley 2019b ²⁵ (N = 79) Meduloblastom	Riziko zkreslení (-1) Nekonzistence Neznámá	PBT vs. Photon RT IQ mean 95,7 vs. 88,1 p = 0,084 Verbální schopnosti Obě skupiny 94,5 p = NR Porozumění 99,8 vs. 86,0 p < 0,01 Paměť 96,9 vs. 91,3 p = 0,112	PBT je asociována s menšími negativními změnami intelektuálních schopností. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ

Výstupy (outcomes)	Follow-up	Studie (rok, počet pacientů, typ nádoru)	Důvod pro snížení jistoty důkazů	PBT vs. IMRT* nebo CRT Odhad účinku (interval spolehlivosti 95 %)	Jistota důkazů
Ostatní toxicita	33,1 měs. vs. 106 měs.	Bishop 2014 ³⁹ (N = 52) Kraniofaryngeom	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	Zrak: 5% vs. 13% RR 0,37 (0,04; 3,07) Obezita: 19% vs. 29% RR 0,66 (0,23; 1,9)	Riziko radiační nekrozy a ztráty sluchu bylo identické, riziko ztráty zraku či hypotalamická obezita u nemocných s PBT poněkud nižší, bez statistického významu.
	55,5 měs. vs. 65,5 měs.	Paulino 2018 ⁵³ (N = 4) Meduloblastom	Riziko zkreslení (-1) Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	Ztáta sluchu Grade 3: 26,3 % vs. 21,7 % Grade 4: 2,6 % vs. 6,5% Grade 3+4: 29,9 % vs. 28,3 %, p = 1,0	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
	31,2 měs. vs. 58,8 měs.	Sato 2017 ⁵⁰ (N = 79) Ependymom	Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	Celkem: 7,3 % vs. 13,2 % RR 0,56 (0,14; 2,17) Radiační nekroza: 7,3 % vs. 7,9 % CMP: 0 % vs. 2,6 %	
Akutní toxicita	Akutní	Song 2014 ⁵⁴ (n = 30 PBT, n = 13 photon) Tumory mozku	Riziko zkreslení (-1) Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-1)	Leukopenie Grade 3: 57 % vs. 46 % Grade 4: 7 % vs. 31 % Grade 3/4 RR: 0,68 (0,44; 1,08) Anémie Grade 3: 0 % vs. 15 % p = 0,493 Grade 4: 0 % vs. 0 % Trombocytopenie: - Grade 3: 20 % vs. 31 % - Grade 4: 3 % vs. 23 % Grade 3 or 4 RR: 0,43 (0,19; 0,98)	Akutní toxicita třetího a čtvrtého stupně byla u PBT nižší, počet pacientů však neumožňuje vytvořit jednoznačný závěr. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ

Zkratky: adj RR= adjusted risk ratio; CSI = kraniospinální iradiace; FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient; adj HR = adjusted Hazard Ratio; IQ = Intelligence Quotient; adj OR = adjusted Odds ratio; RR = crude Risk Ratio; RT = Radiation Therapy; 3D-CRT = 3D konformní radioterapie; IMRT = radioterapie s modulovanou intenzitou svazku; NR = nehlášeno/nezjištěno; PBT = protonová léčba; PFS = Progression Free Survival; RFS = Recurrence Free Survival; RT = radioterapie

Legenda: * PBT bylo srovnáváno s IMRT – Bishop, Gunther and Sato; IMRT resp. 3DCRT bylo použito ve studii Eaton; Kopecky prezentoval 3 ramena – PBT, IMRT a 2D/3D CRT nicméně reportováno bylo pouze srovnání PBT vs. 2D/3D CRT, ale nikoli PBT vs. IMRT;

† Sato a Gunther reportovali výsledky identické léčené populace. Výsledky publikace Sato v 6 letech byly odečteny z grafu autora ‡PBT byla využita k definitivní léčbě u 13 % pacientů, adjuvantní u 44 % a jako salvage u 42 %.

§ 517 pacientů (z 1300) léčených po roce 2009 bylo vyřazeno z analýzy přežití. Hodnoceno bylo 783, nicméně autoři nespécifikovali, do jaké léčebné skupiny spadají.

Tabulka 9. Jistota důkazů ze sérií případů účinnosti a nežádoucích účinků PBT v primární léčbě nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů u dětí dle GRADE (Zdroj: autoři KDP)

Výstup	Počet účastníků (počet a typ studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Nekonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Celkové přežití	1347 (24 sérií případů)	1 měsíc až 30 let	1191/1347 (88,4 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na celkové přežití jsou velmi nejisté. Údaje o celkovém přežití často neuváděly, o jaké časové rozpětí se jedná. V případech, že uváděly více údajů, byl použit ten pro delší časové rozpětí, nejvíce 8leté, nejméně 1leté pro ty studie, které tento údaj uvedly.										
Mortalita (celková)	665 (6 sérií případů)	1 měsíc až 16 let	60/665 (9,0 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na mortalitu jsou velmi nejisté. Zahřuty byly jen studie uvádějící přímo údaj o celkové mortalitě. Studie, které uvedly údaje o celkovém přežití i mortalitě, byly zahřuty pod oba/všechny relevantní výstupy.										
Mortalita (následkem nemoci)	483 (7 sérií případů)	1 měsíc až 11 let	48/483 (9,9 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na mortalitu jsou velmi nejisté. Zahřuty byly jen studie uvádějící přímo údaj o mortalitě následkem nemoci. Studie, které uvedly údaje o celkovém přežití i mortalitě, byly zahřuty pod oba/všechny relevantní výstupy.										
Přežití bez progresu	890 (14 sérií případů)	1 měsíc až 30 let	698/890 (78,4 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Velmi heterogenní data a výstupy, vysoké riziko zkreslení. Většina studií uvedla přežití bez progresu u více jak 75 % pacientů. Z nejasných důvodů se u 4 studií přežití bez progresu pohybovalo v nižších hodnotách.										
Lokální kontrola	487 (5 sérií případů)	1 měsíc až 11 let	416/487 (85,4 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Velmi heterogenní data a výstupy, vysoké riziko zkreslení. Lokální kontrolu sledovaly jednotlivé studie po 1,3 nebo 5 letech.										
Kvalita života	196 (3 série případů)	9 měsíců až 10 let	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Velmi heterogenní data a výstupy, vysoké riziko zkreslení. Byly nalezeny 3 série případů zabývající se kvalitou života. Dvě z nich vyhodnocovaly kvalitu života z pohledu dětí a dvě z nich z pohledu rodičů. Jedna vyhodnotila vnímání kvality života jednou, zbylé dvě vyhodnotily změnu v čase. Ve výsledcích se rozcházel jak ke zhoršení, tak i ke zlepšení kvality života. Nelze vyhodnotit.										
IQ (průměrná změna)	218 (5 sérií případů)	6 měsíců až 11 let	-0,01 IQ bodu	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Velmi heterogenní data a výstupy, vysoké riziko zkreslení. 2 série uvedly zlepšení a 3 uvedly zhoršení, jen u dvou (s opačnými výsledky) byla zaznamenána statistická signifikance. Jedna další zde nevyhodnocená studie uvedla IQ jen jako jednotlivé měření, jedna další studie uvedla, že změny v IQ nebyly statisticky signifikantní.										
Nežádoucí účinky terapie	(25 sérií případů)	N/A	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	DŮLEŽITÁ

Výstup	Počet účastníků (počet a typ studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Nekonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
--------	--------------------------------------	-----------	--------------------------	------------------	---------------	-----------	------------	----------------------	----------------	--------------------

Velmi heterogenní data a výstupy. 27 sérií případů popsalo nežádoucí účinky. Data jsou příliš heterogenní, aby se dala popsat souhrnně.

Vysvětlivky

- Riziko zkreslení: Série kazuistik, které jsou průměrně dobře popsány.
 - Inkonzistence: Studie nemají všechny úplně shodnou populaci, používají jiné dávky záření.
 - Nepřímost: Studie nejsou dostatečně homogenní z hlediska času, měření výstupu, v počtech pacientů, a u dávky záření.
 - Nepřesnost: Studie nemají dostatečný počet pacientů k prokázání síly důkazů.
 - Publikační zkreslení: Jedná se pouze o kazuistiky.
- N/A – Studie obsahují různá data, nelze je spojit.

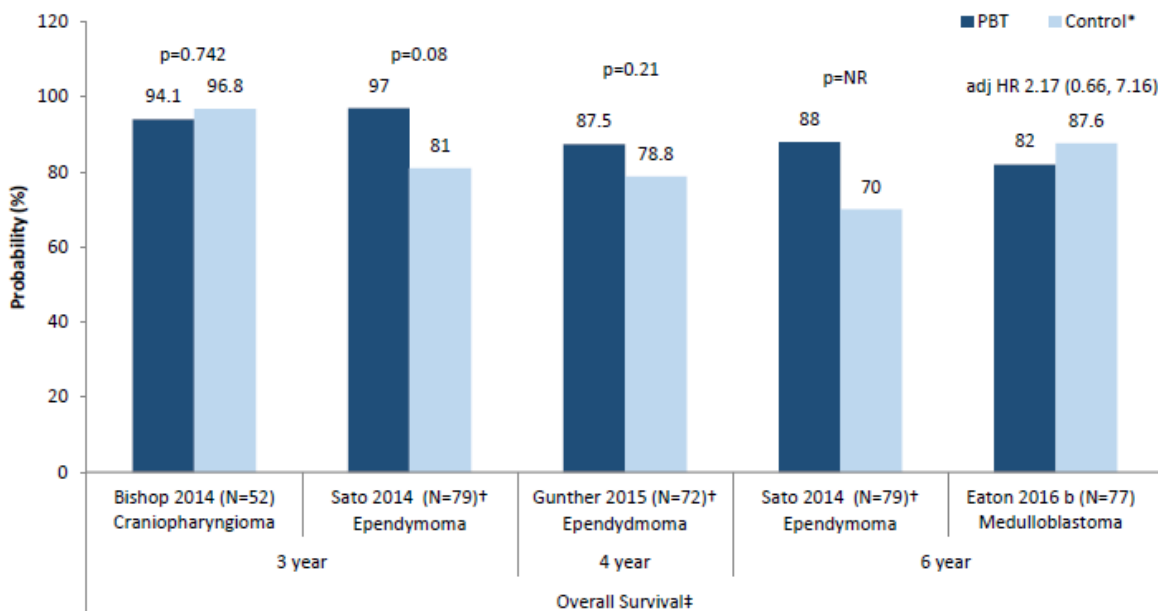
Důkazy

Důkazy týkající se efektivity léčby

Výstupy přežití a recidivy

Pravděpodobnost **celkového přežití** u dětských pacientů s nádorem mozku u PBT v porovnání s IMRT/CRT je podobná,^{39,48,52} nebo nepatrně vyšší,^{49,50} avšak nebyly **pozorovány** žádné statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými typy nádorů nebo časovými obdobími. Obrázek 8 shrnuje vykazovanou pravděpodobnost přežití u čtyř^{39,48–50} z uvedených studií. Pátá studie⁵² uvedla HR 0,99 (95% CI 0,41 až 2,4) u porovnání PBT s 2D/3D-CRT.

Obrázek 8. Pravděpodobnost celkového přežití ve srovnávacích studiích o PBT ve srovnání s jinými typy radioterapie u dětí s nádorem mozku



* PBT bylo srovnáváno s IMRT – Bishop, Gunther and Sato; ve studii Eatona bylo PBT porovnáváno s IMRT resp. 3DCRT.

† Sato a Gunther reportovali výsledky identické léčené populace. Výsledky publikace Sato v 6 letech byly odečteny z grafu autora.

‡Kopecky 2017 deklaroval HR 0,99 (95% CI 0.41–2.4) pro srovnání PBT s CRT.

Tabulka 10. Charakteristika studií a pacientů ve srovnávacích studiích týkajících se efektivity a nežádoucích účinků

Autor (rok)	Účinnost			Účinnost a toxicita							
	Kopecky 2017 ⁵²			Bishop 2014 ³⁹		Eaton 2016a/2016b ^{47,48}		Gunther 2015 ⁴⁹		Sato 2017 ⁵⁰	
Charakteristika	PBT n = 117)**	Fotony (n = 157)**	Fotony (n = 1003)**	PBT (n = 21)	Fotony (n = 31)	PBT (n = 45)	Fotony (n = 43)	PBT (n = 37)	Fotony (n = 35)	PBT (n = 49)	Fotony (n = 38)
Charakteristika (pacienti)											
Muži, % (n)	55 %	67 %	66 %	43 %	45 %	56 %	67 %	59 %	54 %	61 %	55 %
Věk (medián, roky)	8,4 (0–18)			9,1 (NR)	8,8 (NR)	6,2 (3,3–21,9)*	8,2 (3,4–9,5)*	2,62*	6,08*	2,5 (0,5–18,7)*	5,7 (0,4–17)*
Komorbidity/Symptomy											
Bolesti hlavy	---	---	---	76 %*	48 %*	---	---	---	---	---	---
Poruchy zraku	---	---	---	52 %	81 %	---	---	---	---	---	---
Endokrinopatie	---	---	---	19 %	39 %	---	---	---	---	---	---
Charakteristika (nádor)											
Histologie	Meduloblastom			Kraniofaryngeom		Meduloblastom		Ependymom		Ependymom	
Charakteristika (radioterapie)											
Záměr											
Kurativní	100 %			57 %		100 %		100 %		100 %	
Salvage/Recidiva	0 %			42 %		0 %		0 %		0 %	
Technika	---	IMRT	2DCRT či 3DCRT	Passive Scatter	IMRT	3DCRT	IMRT či 3DCRT	---	IMRT	---	IMRT
Boost na lůžko tumoru	---	---	---	---	---	62 %	54 %	---	---	---	---
Boost na fossa posterior	---	---	---	---	---	29 %	27 %	---	---	---	---
Kombinace	---	---	---	---	---	9 %	20 %	---	---	---	---
Medián dávky (Gy)	54			50,4	50,4	23,4	23,4	57,2	55,9	55,8	54
Kombinovaná léčba											
Před radioterapií											
Makroskopická resekce	---	---	---	24 %	3 %	---	---	97 %	80 %	93 %*	76 %*
Subtotální resekce	---	---	---	43 %	35 %	---	---	3 %	20 %	---	---
Resekce	---	---	---	---	---	100 %	100 %	---	---	---	---
Drenáž, shunt	---	---	---	33 %	61 %	---	---	---	---	---	---
Chemoterapie	---	---	---	---	---	---	---	14 %	20 %	15 %	24 %
Adjuvantní/konkomitantní											
Chemoterapie	100 %	100 %	100 %	---	---	100 %	100 %	14 %	0 %	---	---

Design	Retrospektivní komparativní kohortová studie	Retrospektivní komparativní kohortová studie		Retrospektivní komparativní kohortová studie		Retrospektivní komparativní kohortová studie	Retrospektivní komparativní kohortová studie	
Follow-up, měs (% sledovaných)	54 (60,2 % ^{††})	33,1 (CD§)	106,1 (CD§)	74,4 (CD§)	84 (CD§)	40,6 (CD§)	31,2 (CD§)	58,8 (CD§)
Riziko zkreslení	Střední	Střední		Střední		Střední	Střední	

Zkratky: 3DCRT = 3D konformní radioterapie; CD = nemožno stanovit; Gy = Gray; IMRT = radioterapie s modulovanou intenzitou svazku; NR = not reported; PBT = proton beam therapy

Legenda:

*Naznačuje statistickou signifikanci.

†Pochází z Eaton 2016a

‡Gunther 2015 a Sato 2017 se jeví být ze stejné populace, každá publikace má jiné výstupy.

§Nelze zjistit

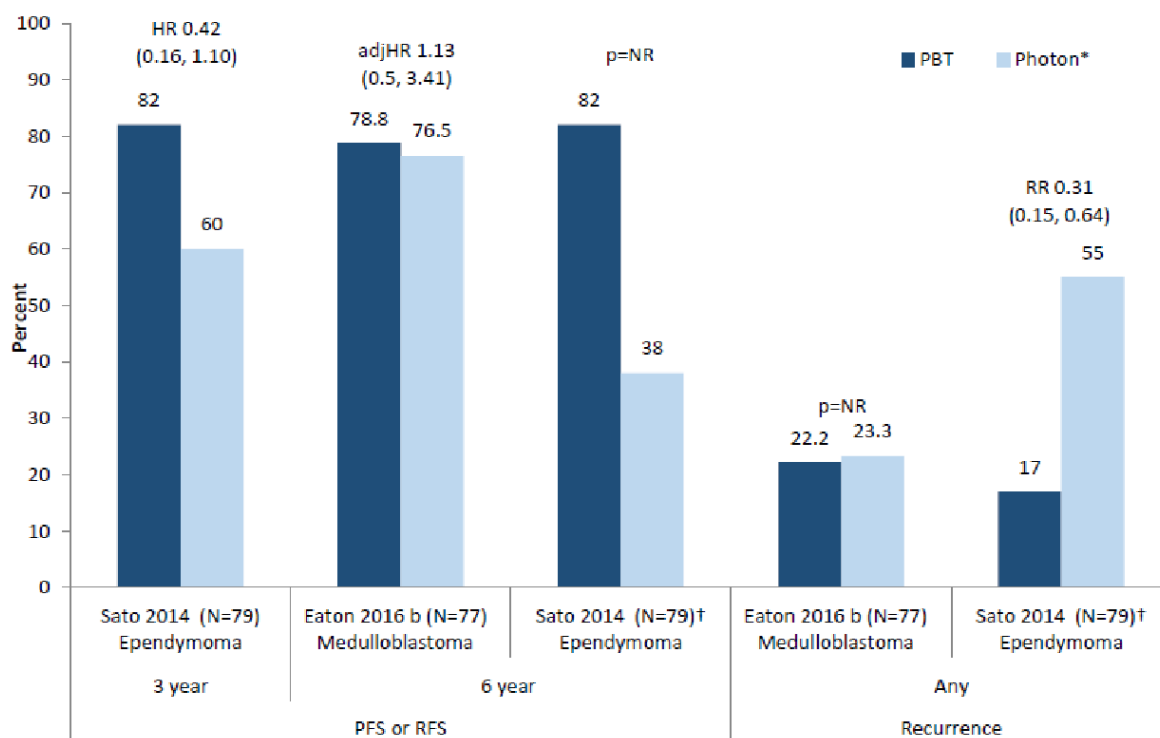
**Analyzováno bylo jen 783 pacientů, demografická data jsou ale pro 1277 pacientů.

††Nejasnosti v přesných počtech pacientů ve 5letém follow-upu.

Přežití bez progresu (PFS) bylo v jedné studii s ependymomem⁵⁰ lepší u pacientů léčených pomocí PBT v porovnání s IMRT – ve 3 letech 82 % vs. 60 %, v 6 letech 82 % vs. 38 %. Nicméně statistického významu dosaženo nebylo. Přežití bez recidivy bylo v jedné studii s pacienty s meduloblastomem⁴⁸ u PBT a IMRT podobné (78,8 % vs. 76,5 %), adjustované HR bylo 1,13 (95 % CI 0,5 až 3,41). (Viz Obrázek 9.) Ve studii s pacienty s ependymomem⁵⁰ byla deklarována nižší specifická úmrtnost u pacientů, kteří podstoupili PBT (4,9 %) v porovnání s IMRT (31,6 %). V ostatních studiích úmrtnost uvedena nebyla.

Podrobné hodnocení rizika zkreslení a charakteristika zahrnutých srovnávacích studií s výsledky je v příloze C: Tabulka P1, Tabulka P2 a Tabulka P3.

Obrázek 9. Přežití bez progresu a rekurence nádorů ve srovnávacích studiích o PBT ve srovnání s jinými typy radioterapie u dětí s nádory mozku



*PBT bylo srovnáváno s IMRT (Sato), resp. s IMRT nebo 3DCRT (Eaton)

† Výsledky publikace Sato v 6 letech byly odečteny z grafu autora

V sériích případů se celkové přežití po 2 letech od PBT u pacientů s nádorem mozku pohybovalo od 65 % až do 100 %. Přežití bez progresu ve 2 letech bylo deklarováno v rozmezí od 48 % do 66 % (Tabulka 11). Podrobná charakteristika sérií případů a výsledky jsou v příloze v Tabulka P4.

Tabulka 11. Přehled výstupů primární léčby sérií případů pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí

Histologie	Studie	Celkový počet	Range
Celkové přežití			
Ve 2 letech			
Všechny studie	₃ ^{64,76,96}	359 (15–313)	64,6–90,5 %
ATRT	₂ ^{76,96}	46 (15–31)	64,6–68,3 %
Různé diagnózy	₁ ⁶⁴	313	90,5 %
Ve 3 letech			
Všechny studie	₄ ^{7,64,66,71}	631 (70–206)	90,4–96 %
Různé diagnózy	₂ ^{7,64}	382 (166–216)	95–96 %
Ependymom	₃ ^{64,66,71}	306 (57–179)	90,4–95 %
Kraniofaryngeoma	₁ ⁶⁴	45	100 %
Low-grade Glioma	₁ ⁶⁴	54	95 %
V 5 letech			
Všechny studie	₃ ^{48,58,60}	325 (50–216)	83–87,3 %
Medulloblastom	₁ ⁵⁸	59	83 %
Ependymom	₁ ⁶⁰	216	84 %
Různé diagnózy	₁ ⁷	50	87,3 %

V 7 letech			
Medulloblastom	₁ ⁵⁸	59	81 %
V 8 letech			
Low-grade Gliom	₁ ⁶²	32	100 %
Progression Free Survival			
Ve 2 letech			
ATRT	₂ ^{76,78}	46 (15–31)	47,6–66 %
Ve 3 letech			
Všechny studie	_{4†} ^{7,64,66,72}	575 (14–216)	75,9–87,2 %
Různé diagnózy	₂ ^{7,66}	382 (166–216)	87–87,2 %
Ependyom	_{2†} ^{64,66}	236 (57–179)	75,9–77 %
Intracranial Germ Cell Tumor	₁ ⁷²	14	86 %
Kraniofaryngeom	₁ ⁶⁴	45	100 %
Low-grade Glioma	₁ ⁶⁴	54	87 %
V 5 letech			
Všechny studie	₂ ^{7,58}	275 (59–216)	80–82,6 %
Medulloblastom	₁ ⁵⁸	59	80 %
Různé diagnózy	₁ ⁷	216	82,6 %
V 6 letech			
Low-grade Gliom	₁ ⁶²	32	89,7 %
V 7 letech			
Medulloblastom	₁ ⁵⁸	59	75 %
V 8 letech			
Low-grade Gliom	₁ ⁶²	32	82,8 %
Lokální kontrola			
V 1 roku			
Různé diagnózy	₁ ⁷⁷	22	68 %
Ve 2 letech			
ATRT	₁ ⁷⁸	15	78 %
Ve 3 letech			
Všechny studie	₃₈ ^{64,66,71}	415 (70–179)	83–91 %
Různé diagnózy	₁ ⁶⁴	166	91 %
Ependyom	_{3†} ^{64,66,71}	306 (70–179)	83–85,4 %
Kraniofaryngeom	₁ ⁶⁴	45	100 %
Low-grade Gliom	₁ ⁶⁴	54	91 %
V 5 letech			
Ependyom	₂ ^{60,71}	120 (50–70)	77–78,8 %
Distantní kontrola			
Ve 3 letech			
Ependyom	₂ ^{66,71}	249 (70–179)	83–85,4 %
V 5 letech			
Ependyom	₁ ⁷¹	70	77 %
Distant Brain Failure Free Survival			
Ve 2 letech			
ATRT	₁ ⁷⁸	15	76,6 %

Zkratky: ATRT = Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors; F/U = Follow-up

Další výstupy – srovnávací studie

Relaps nebo recidiva byla u meduloblastomu podobná – PBT (22,2 %), 3DCRT nebo IMRT (22,3 %).⁴⁸ Ve studii věnované ependymomu byl naopak relaps po PBT výrazně nižší (7/41 nebo 17 %) v porovnání s IMRT (21/38 nebo 55 %), $p = 0,005$ (Obrázek 9).⁵⁰

Kvalita života (HRQoL) měřená prostřednictvím parent-proxy verze Peds QL core byla uvedena v jedné studii, v níž byly skupiny PBT a fotonové radioterapie z odlišných institucí, proto je porovnávání chápáno pouze jako nepřímé. U obou skupin byl nejběžnější typ nádoru meduloblastom následovaný ependymomem / high grade gliomem. Ve skupině PBT byly u všech typů nádorů hodnoty celkového skóre domény i celkového skóre všech domén u fyzického, emocionálního a společenského fungování vyšší než u skupiny fotonové radioterapie.

Důkazy týkající se bezpečnosti terapie

Sedm srovnávacích kohortových studií se středně vysokým rizikem zkreslení porovnávalo PBT s dalšími formami radioterapie při léčbě nádorů mozku u dětí a uvedlo detailní analýzu toxicity.^{38,39,47,50,51,53,54} (Viz Tabulka 12.) Jedna prospektivní kohortová studie (porovnávající fokální a CSI PBT s chirurgickou léčbou) se zabývala neurokognitivními výstupy.⁵⁵ Rovněž poslední prospektivní kohortová studie (porovnávající PBT s fotonovou léčbou) vyhodnocovala neurokognitivními výsledky.²⁵

Tabulka 12. Charakteristika studií a pacientů ze srovnávacích studií týkajících se pouze toxicity pro nádory mozku u dětí

Autor (rok)	Toxicita												
	Bielamowicz 2018** ³⁸		Paulino 2018** ⁵³		Song 2014 ⁵⁴		Kahalley 2016 ⁵¹		Kahalley 2019a ⁵⁵			Kahalley 2019b ²⁵	
Charakteristika	PBT (n = 41)	Fotony (n = 54)	PBT (n = 38)	Fotony (n = 46)	PBT CSI (n = 30)	Fotony CSI (n = 13)	PBT (n = 90)	Fotony (n = 60)	PBT CSI (n = 22)	PBT lokální RT (n = 31)	Chirurgie (n = 40)	PBT (n = 37)	RT (n = 42)
Charakteristika (pacienti)													
Muži, % (n)	75,9 %	68,3 %	74 %	70 %	53 %	62 %	60 %	55 %	59,1 %	45,2 %	52,5 %	70,3 %	64,3 %
Věk (medián, roky)			7,6 (3–14,5)	9 (3–18)	10 (2–18)	11 (3–18)	Mean: 9,2 (1,7–18,2)	Mean: 8,1 (1,2–18)	10 (2,2–17,8)	8,4 (1,0–16,5)	9,3 (2,2–18,6)	Mean: 8,9 (3,5–14,4)	Mean: 8,4 (3,6–15,3)
Komorbidity/Symptomy													
Syndrom fossy posterior	---	---	13 %	15 %	---	---	---	---	40,9 %*	3,2 %*	7,5 %*	51,4 %	31,0 %
Charakteristika (nádor)													
Histologie													
Meduloblastom	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	---	---				100 %	100 %
Ependymom	---	---	---	---	---	---	4 %	22 %	0 %*	19,4 %*	0 %*	---	---
Meduloblastom/PNET	---	---	---	---	---	---	38 %	47 %	77,3 %*	3,2 %*	0 %*	---	---
Gliom	---	---	---	---	---	---	22 %	13 %	4,5 %*	51,6 %*	80 %*	---	---
Germ Cell Tumor	---	---	---	---	---	---	19 %	5 %	13,6 %*	9,7 %*	0 %*	---	---
Ostatní	---	---	---	---	---	---	17 %	7 %	4,5 %*	3,2 %*	10 %*	---	---
Charakteristika (radioterapie)													
Záměr													
Kurativní	100 %		100 %		72 %		100 %		100 %			86,1 %	
Salvage/Recidiva	0 %		0 %		28 %		0 %		0 %			13,9 %	

Autor (rok)	Toxicita													
	Bielamowicz 2018**38		Paulino 2018**53		Song 2014 ⁵⁴		Kahalley 2016 ⁵¹		Kahalley 2019a ⁵⁵			Kahalley 2019b ²⁵		
Technika	Passive Scatter	3DCRT + IMRT boost	Passive Scatter	3DCRT + IMRT boost	---	---	Passive scatter: 90 %	3DCRT: 8,3 %	---	---	---	PBT	XRT	
Boost (fossa posterior)	---	---	0 %	13 %	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Kombinace	---	---	0 %	63 %	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Boost na lůžko tumoru	---	---	100 %	24 %	---	---	---	---	---	---	---	100 %	100 %	
Medián dávky (Gy)	Mean: 55,3	Mean: 55,4	54–55,8	54–55,8	51,8	53,2	Mean: 54	Mean: 54	54	50,4	---	54,0	55,8	
Kombinovaná léčba														
Před radioterapií														
Kraniotomie	---	---	---	---	---	---	87 %	97 %	---	---	---	100 %	100 %	
Resekce tumoru	100 %	100 %	100 %	100 %	---	---	---	---	---	---	100 %	100 %	100 %	
Drenáž, shunt	---	---	34 %	52 %	---	---	---	---	---	---	---	32,4 %	14,3 %	
Chemoterapie	---	---	---	---	87 %	77 %	---	---	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %	
Adjuvantní/konkomitantní														
Chemoterapie	100 %	100 %	100 %	100 %	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Bez časové informace o kombinovaném přístupu														
Shunt	---	---	---	---	---	---	30 %	50 %	40,9 %*	3,2 %*	7,5 %*	---	---	
CSI Radioterapie	---	---	---	---	---	---	57 %	52 %	---	---	---	---	---	
Design	Retrospektivní komparativní kohortová studie		Retrospektivní komparativní kohortová studie		Retrospektivní komparativní kohortová studie		Retrospektivní komparativní kohortová studie		Retrospektivní komparativní kohortová studie			Retrospektivní komparativní kohortová studie		
Follow-up, měs (% sledovaných)	56,4* (CDŠ)	121,2* (CDŠ)	55,5 (86 %)	65,5 (73 %)	55,5 (CDŠ)	65,5 (CDŠ)	32,4*	64,8*	NR			44,4	57,6	
Riziko zkrslení	Střední		Střední		Střední		Střední		Střední			Střední		

Zkratky: 2DCRT = 2D konvenční radioterapie; 3DCRT = 3D konformní radioterapie; CD = nemožno stanovit; Gy = Gray; IMRT = radioterapie s modulovanou intenzitou svazku; NR = not reported; PBT = proton beam therapy; PBS = Pencil Beam Scanning PNET = primární neuroendokrinní tumor; pts = pacienti

Legenda

* Naznačuje statistickou signifikanci

† Analyzováno bylo jen 783 pacientů, demografická data jsou ale pro 1277 pacientů

‡ Nejasnosti v přesných počtech pacientů ve 5letém follow-upu

§ Nelze stanovit follow-up a ztrátu

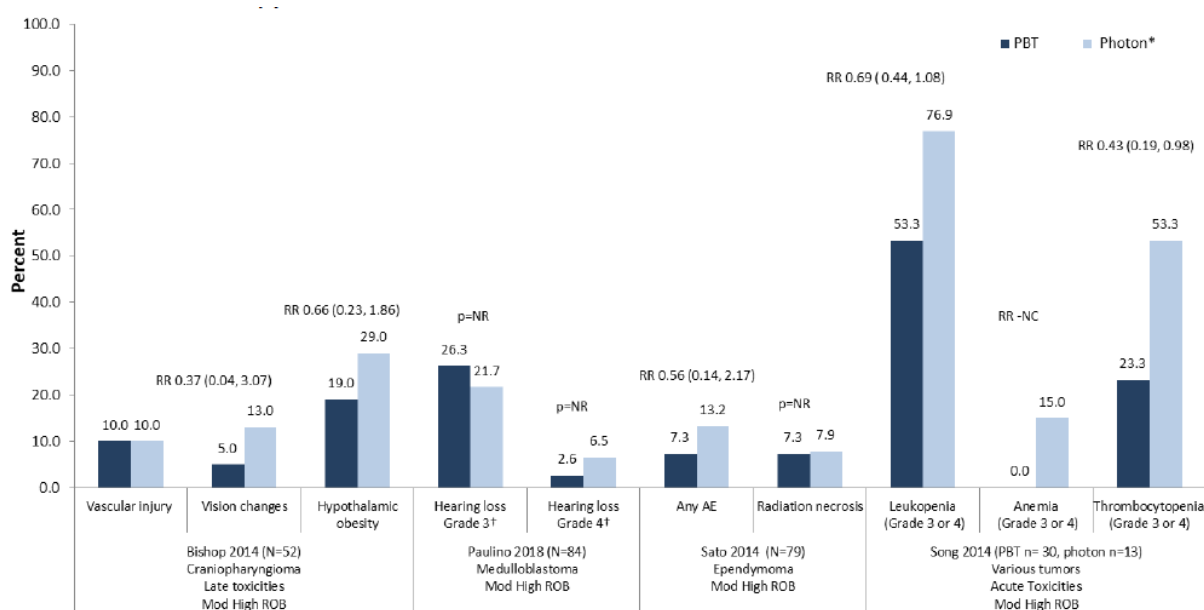
**Paulino 2018 a Bielamowicz 2018 jsou ze stejné populace

Šest z těchto studií nevedlo žádná data týkající se účinnosti, pouze výstupy o bezpečnosti.^{25,38,51,53–55} (Viz Obrázek 10.) Data ohledně bezpečnostních výstupů obsahovalo také 20 sérií případů.^{7,56,58,60–66,68–72,75–79} Z devíti srovnávacích studií, které obsahovaly data o bezpečnosti, pět studií zahrnovalo pacienty s meduloblastomem,^{25,38,47,53,54} jedna pouze pacienty s ependymomem,⁵⁰ jedna jen pacienty s kraniofaryngomem³⁹ a ve dvou byly zastoupeny různé typy nádorů^{51,55} (ependymom, gliom, germinální nádor a další).

U většiny studií byly s ohledem na délku sledování (follow-up), kterou je potřeba při interpretaci dlouhodobých výstupů brát v potaz, mezi léčebnými skupinami zásadní rozdíly. Velikost vzorků byla malá až střední (n = 43 až 93) a věk se ve studiích pohyboval v rozmezí od 2,5 roku do 15 let v čase diagnózy/léčby.

Ve srovnávacích studiích byl u pacientů, kteří podstoupili PBT, výskyt většiny typů toxicity a nežádoucích účinků stejný, nebo nižší než u dalších forem radioterapie, ale nebylo rovnoměrně dosaženo statistického významu; nicméně některé rozdíly mohou mít klinický význam. U všech studií bylo střední riziko zkreslení (bias).

Obrázek 10. Toxicita a nežádoucí účinky ve srovnávacích studiích o PBT ve srovnání s jinými typy radioterapie u dětí s nádory mozku



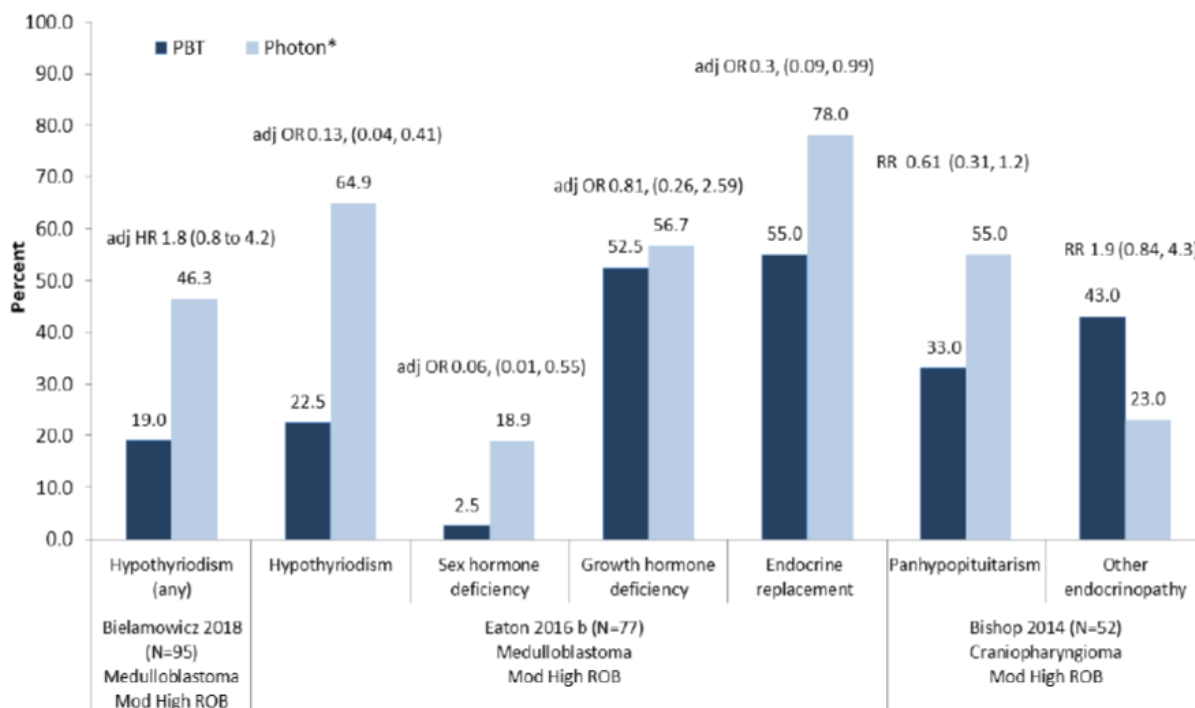
Postradiační endokrinopatie

Hodnocení pozdní endokrinní toxicity bylo provedeno ve třech studiích.^{38,39,47} Celkově byla u pacientů léčených pomocí PBT endokrinopatie méně častá než u pacientů léčených jinými formami radioterapie.

Ve dvou studiích s pacienty s meduloblastomem byla *hypotyreóza* pozorována méně často po PBT než po 3DCRT či IMRT,³⁸ nicméně statistický rozdíl byl prokázán pouze Eatonem^{47,48} (Obrázek 11). V této studii bylo rovněž prokázáno výrazně nižší riziko *nedostatku pohlavních hormonů* a nižší nutnost hormonální substituce, nicméně nebyla nalezena spojitost mezi PBT a nižším rizikem nedostatku růstového hormonu.

Ve studii s pacienty kraniofaryngomem byl u PBT méně častý *panhypopituitarismus* než u IMRT (33 % vs 55 %). Ovšem další typy endokrinopatií (včetně nedostatku růstového hormonu, adrenální insuficience, nedostatku pohlavních hormonů) byly o něco častější u PBT (43 % vs. 23 %), avšak výchozí přítomnost endokrinopatií byla rozdílná.³⁹

Obrázek 11. Endokrinní toxicita (pozdní) a nežádoucí účinky ve srovnávacích studiích o PBT



*PBT bylo srovnáváno s 3D CRT a IMRT boostem u Bielamowicze, s IMRT u Bishopa a s 3D CRT či IMRT u Eatona.

V datech ze sérií případů s PBT byla sekundární endokrinní toxicita PBT relativně běžná. U nemocných s ependymomem byla při době sledování 38 měsíců pozdní hormonální insuficience druhého a vyššího stupně u 7,3 % pacientů (nejčastější byla deficience růstového hormonu). U nemocných s medulloblastomem⁵³ byl kumulativní hormonální výskyt insuficience v 7 letech 63 % (nejčastější byla deficience růstového hormonu a nedostatečnost štítné žlázy). Pacienti s LG gliomy⁶² trpěli hormonální insuficiencí v 10 letech v 50 %.

Hematologická toxicita

Hematologickou toxicitou se zabývala jediná studie s limitovaným počtem pacientů (n = 30 PBT, n = 13 fotonová terapie)⁵⁴ u nemocných léčenými pro různé typy nádorů. Ačkoliv byl výskyt leukopenie, anémie a trombocytopenie 3. a 4. stupně po PBT nižší, rozdíl nebyl statisticky významný.

Akutní hematologická toxicita uvedená v největší sérii případů (n = 59) byla neutropenie 3. stupně (32 %) a 4. stupně (8 %), anémie 3. stupně (5 %), trombocytopenie 3. stupně (3 %), lymfopenie 3. stupně (17 %) a 4. stupně (12 %).⁵⁸

Vaskulární toxicita

Srovnávací kohortová studie s limitovaným počtem pacientů (kraniofaryngeom, n = 42)³⁹ udávala identický výskyt cévního poškození po léčbě PBT a IMRT (10 % vs 10 %).

V největší sérii případů (n = 644) činil tříletý kumulativní výskyt těžké vaskulopatie 2,6 % a výskyt mrtvice s trvalými neurologickými deficity 1,2 %.⁶³

Porucha zraku

Poruchou zraku se zabývala pouze srovnávací kohortová studie (kraniofaryngiom, $n = 42$).³⁹ Ačkoli byla toxicita po léčbě PBT méně častá (5 % vs 13 %, $p = 0,637$), rozdíl nenabyl statistického významu. (Studie Song⁵⁴ porovnávající léčbu CSI nepozorovala v žádné kohortě závažnou poruchu zraku – 0 % vs 0 %).

Ztráta sluchu

V kohortě pacientů s meduloblastomem ($n = 84$)⁵³ nebyla ztráta sluchu 3. a 4. stupně mezi PBT a fotonovou terapií statisticky odlišná.

Ztrátu sluchu uvedly čtyři série případů, přičemž toxicita 2. a vyššího stupně byla pozorována u 6,1 % pacientů s endyomem ($n = 179$)⁶⁶ a ztráta sluchu 3. a 4. stupně u 15,6 % pacientů s meduloblastomem ($n = 45$).⁵⁸

Poškození/nekróza mozkového kmene

Ve srovnávací studii ($n = 79$) s pacienty s endyomem byl u PBT a IMRT uvedený podobný výskyt radiační nekrózy (7,3 % a 7,9 %, Obrázek 10).

V sériích případů byla pozdní radiační nekróza 3. stupně pozorována u 7,7 % (4/52).⁷⁰ Výskyt poranění a nekrózy mozkového kmene byl celkově nízký. V největší sérii z publikovaných dat ($n = 516$)⁷ došlo k poranění mozkového kmene 3. a 4. stupně u 0,6 % pacientů.^{7,56,65,66,79}

Neurokognitivní toxicita

Ve studiích byly použity rozličné škály: Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ), Mental Development Index (MDI), Perceptual Reasoning Index (PRI), Processing Speed Index (PSI), Verbal Comprehension Index (VCI) a Working Memory Index (WMI). Studie nepopisují prahy změn, které mohou mít klinický význam.

Prospektivní kohortová studie ($n = 93$)⁵⁵ srovnávající pacienty, kteří podstoupili CSI PBT, fokální PBT a chirurgickou léčbu, doložila pokles koeficientů FSIQ a PSI, přičemž pokles byl mnohem výraznější u skupiny CSI PBT než u skupiny, která podstoupila pouze chirurgickou léčbu. ($p = 0,019$, resp. $p = 0,020$).

V retrospektivní kohortové studii porovnávající IQ po fotonové a protonové léčbě ($n = 150$)⁵¹ nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly ve změně IQ hodnot mezi PBT a fotonovou radioterapií ($p = 0,509$). Hodnoty v PBT skupině ovšem přetrvávaly vyšší o 8,7 bodů,⁵¹ přičemž pacienti ve fotonové skupině zaznamenali pokles o 1,1 IQ bodu ročně, pacienti léčení protony změnu nezaznamenali.

Ve všech sériích případů^{58,62,71,73–75} výsledky naznačují, že PBT může ovlivnit skóre IQ, rychlost zpracování a další neurokognitivní měření; klinický význam některých změn však není jistý a závěry jsou omezené vzhledem k neexistenci údajů ze studií srovnávajících PBT s jednotlivými formami záření zvláště, které by se věnovaly i potenciálním zavádějícím faktorům. Výsledky se obvykle opíraly o malé podskupiny pacientů, u nichž byly provedeny neurokognitivní testy. Všechny série případů byly považovány za mající vysoké riziko zkreslení (bias).

1.2 Salvage léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 2: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u pacientů dětského věku*?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory dětského věku.
I (Intervence)	Salvage terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Primární komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 2	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <i>salvage terapii nádorů mozku, míchy a paraspinálních nádorů</i> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně

doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Nebyly identifikovány žádné srovnávací studie, které by splňovaly kritéria pro zařazení. Byla nalezena jedna série případů, ve které měla nadpoloviční většina pacientů recidivu.⁹⁴

1.3 Shrnutí kapitoly Nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí

- V kohortových studiích se porovnávala PBT s dalšími léčebnými alternativami (především dalšími formami radioterapie) u dětských pacientů s nádorem mozku s kurativním záměrem; jistota důkazů byla vyhodnocena jako nízká. Část studií se věnovala jen efektivitě, část efektivitě i bezpečnosti a část jen bezpečnosti léčby:
 - V 6 malých srovnávacích studiích, které obsahovaly data týkající se účinnosti, nebyly v žádném časovém bodě v celkovém přežití (OS) žádné statisticky významné rozdíly. Některé rozdíly mohou mít nicméně klinický význam (nízká jistota důkazů).
 - V 10 srovnávacích studiích o toxicitě a poškození byla u PBT v porovnání s dalšími formami radioterapie tendence nižšího rizika vzniku hypothyroidismu a dalších typů endokrinní toxicity, ale statistický význam obecně dosažen nebyl, částečně i z důvodu malé velikosti vzorků populace. Některé rozdíly nicméně mohou mít klinický význam. Jedna prospektivní kohortová studie uváděla pokles skóru FSIQ (Full Scale Intelligence Quotient) a koeficientu rychlosti zpracování (Processing Speed Index Score, PSIS) při srovnání kraniospinální PBT s chirurgickou léčbou, ale neuváděla žádné rozdíly mezi koeficienty v případě fokální PBT a chirurgické léčby. Klinický význam poklesu nebyl popsán. Jiná retrospektivní kohortová studie nezaznamenala žádné rozdíly v koeficientu FSIQ mezi PBT a fotonovou radioterapií (nízká jistota důkazů).
- Pro salvage terapii nebyla nalezena žádná srovnávací studie.
- Účinnost i bezpečnost PBT lze hodnotit pouze na základě sérií případů s velmi nízkou jistotou důkazů.

2 Nádory hlavy a krku (včetně báze lebni)

2.1 Primární léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 3: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro nádory hlavy a krku u pacientů dětského věku?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro nádory hlavy a krku.
I (Intervence)	Primární terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Primární komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčebné stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 3	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu nádorů hlavy a krku</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn a jistota důkazů pro klinickou otázku 3

Celkově v rámci primární léčby nádorů hlavy a krku u dětí byla identifikována 1 srovnávací studie⁹⁷ (zabývala se pouze nežádoucími účinky) a 16 sérií případů^{98–113} (účinnost i nežádoucí účinky).

Tabulka 13(srovnávací studie) a Tabulka 14 (série případů) níže uvádí hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé primární výstupy dle metodiky GRADE. První tabulka byla převzata z původního HTA dokumentu, druhou vytvořili autoři tohoto KDP.

Tabulka 13. Jistota důkazů ze srovnávacích studií pro nežádoucí účinky protonové terapie nádorů hlavy a krku u dětí⁴

Výstupy (outcomes)	Follow-up	Studie (rok, počet pacientů, typ nádoru)	Důvod pro snížení jistoty důkazů	PBT vs. IMRT nebo CRT Odhad účinku (interval spolehlivosti 95 %)	Jistota důkazů
Nádory hlavy a krku					
Toxicita	Akutní	Grant 2015 ⁹⁷ 24 pacientů Nádory slinných žláz	Riziko zkreslení (-1) Nekonzistence Neznámá Nepřesnost (-2)	Akutní toxicita Grade 2/3 Dysfágie (0 vs. 3/11), Otitis externa (1/13 vs. 2/11), Mukozitida (6/13 vs. 10/11, RR 0,51 (0,27; 0,94).	Mukozitida je po adjuvantní PBT méně častá, riziko ostatní toxicity je identické. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ

Zkratky: RR = risk ratio; IMRT = radioterapie s modulovanou intenzitou svazku; PBT = protonová léčba; CRT = konformní terapie

Tabulka 14. Jistota důkazů ze sérií případů pro benefity a nežádoucí účinky PBT v primární léčbě nádorů hlavy a krku u dětí dle GRADE (Zdroj: autoři KDP)

Výstup	Počet účastníků (počet a typ studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Mortalita	322 (14 sérií případů)	1,7 měs. až 22 let	61/322 (18,9 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na mortalitu jsou velmi nejisté, studie jsou velmi heterogenní. Jedna studie uvedla jen 3letou, u tří studií nebylo uvedeno, všechny ostatní uvedly 5letou mortalitu.										
Přežití bez progresu (5leté)	48 (2 série případů)	5 měs. až 22 let	34/48 (70,8 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ

Výstup	Počet účastníků (počet a typ studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkeslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkeslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na mortalitu jsou velmi nejisté, studie velmi heterogenní.										
Progrese nemoci (rozvoj metastáz, rekurence)	69 (1 série případů)	1,71 až 58 měs.	35/69 (50,7 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
1 série případů, vysoké riziko zkeslení.										
Kvalita života	Pro tento výstup nebyla nalezena žádná studie								-	KRITICKÁ
Nežádoucí účinky terapie	145 (6 sérií případů)	1,71 měs. až 10,5 let	45 NÚ	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Všechny studie s vysokým rizikem zkeslení a heterogenními výstupy. Tabulka uvádí akutní a pozdní nežádoucí účinky 3. a vyššího stupně dle CTCAE. Jedna ze studií zahrnutých do analýzy uvádí rozdělení nežádoucích účinků na sluchové a zrakové místo akutních a pozdních. Některé studie uvádějí i akutní a pozdní účinky 1. a 2. stupně dle CTCAE, které v této tabulce uvedeny nejsou.										

Vysvětlivky

- a. Riziko zkeslení: Série kazuistik, které jsou průměrně dobře popsány.
b. Inkonzistence: Studie nemají všechny úplně shodnou populaci, používají jiné dávky záření.
c. Nepřímost: Studie nejsou dostatečně homogenní z hlediska času, měření výstupu, v počtech pacientů, a u dávků záření.
d. Nepřesnost: Studie nemají dostatečný počet pacientů k prokázání síly důkazů.
e. Publikační zkeslení: Jedná se pouze o kazuistiky.
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

Důkazy

Důkazy týkající se efektivity léčby

Nebyla nalezena žádná srovnávací studie týkající se účinnosti primární léčby. Bylo nalezeno celkem 16 sérií případů, jejichž detaily jsou uvedeny v Tabulka 15:

Tabulka 15. Charakteristika studií: série případů PBT u dětských nádorů hlavy a krku (a báze lebni)

Autor	Diagnóza	Populace	PBT specifikace	Follow-up	Primární Sekundární výsledky	Toxicita
Lucas (2015) Retrospektivní studie případů (case serie) USA	Diagnóza: Dětské nádory hlavy a krku (Esthesioneuroblastoma) Indikace: Radikální záměr	8 pacientů Medián věku: 10 let (4–21) Chlapci: 25 % Klasifikace rizika: Kadish B: 37,5 % (3/8) C: 12,5 % (1/8) D: 50 % (4/8) Hymans grade 1: 12,5 % (1/8) 2: 12,5 % (1/8) 3: 62,5 % (5/8) 3/4: 12,5 % (1/8)	PBT: Passively scattered PBT Medián dávky PBT: 59,4 Gy (54–70,2) Kombinace s PBT: Chemoterapie: 75 % Chirurgie: 75 %	Medián F/U 55,2 měs. (9,6–113)	Primární výsledky Celkové přežití • 5 year: 87,5 % (NR) LC (95 % CI): 100 % Mortalita • Disease-related: 12,5 % (1/8) Diseminace: 25 % Sekundární výsledky NR	Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4.0 Akutní toxicita • Odynofágie - Grade 2: 37,5 % • Radiční dermatitida - Grade 1: 37,5 % - Grade 2: 62,5 % • Mukozitida - Grade 2: 25 % - Grade 3: 25 % • Nekróza - Grade 2: 12,5 % • Ezofagitida - Grade 2: 12,5 % • Sinusitida - Grade 2: 25 % - Grade 3: 12,5 % • Febrilní neutropenie - Grade 3: 12,5 % • Nausea - Grade 1: 12,5 % - Grade 3: 12,5 % - Grade 2: 12,5 %

Autor	Diagnóza	Populace	PBT specifikace	Follow-up	Primární Sekundární výsledky	Toxicita
						<ul style="list-style-type: none"> Váhový úbytek - Grade 2: 12,5 % - Grade 3: 12,5 % <p>Pozdní toxicita</p> <ul style="list-style-type: none"> Epistaxe - Grade 1: 25 % Retinopatie - Grade 2: 25 % - Grade 3: 12,5 % Oční neuropatie - Grade 3: 12,5 % Endokrinopatie - Grade 2: 12,5 % Ztráta sluchu - Grade 2: 12,5 % Xerostomia - Grade 1: 12,5 % - Grade 2: 12,5 % <p>Sekundární malignita: 0 %</p>
Rassi (2018) Retrospektivní studie případů (case serie) USA	Diagnóza: Dětské nádory baze lební (Chordomy) Indikace: Radikální záměr: 72,2 % Recidiva: 27,8 %	18 pacientů Medián věku: 10,7 let (0,8–22) Chlapci: 38,9 % Klasifikace rizika: NR	PBT: PBT + fotony: 8 PBT: 8 NR: 2 Dávka PBT + fotony: 75,8–79,8 Gy PBT: NR Kombinace s PBT: Chemoterapie: 11,1 % Chirurgie: 100 %	Medián F/U 122 měs. (8–263)	Primární výsledky Celkové přežití • 5 year: 64 % • 10 year: 57 % • 20 year: 57 % PFS • 5 year: 57 % • 10 year: 57 % • 20 year: 57 % Sekundární výsledky NR	NR
Vogel (2018) Retrospektivní studie případů (case serie) USA	Diagnóza: Dětské nádory hlavy a krku Rhabdomyosarkom 50,7 % Ewingův sarkom 14,5 % Ostatní 34,8 % (24/69) Indikace: Radikální záměr	69 pacientů Rhabdomyosarkom Medián věku: 6 let (1–22) Chlapci: 63 % Ewingův sarkom Medián věku: 13 let (2–23) Chlapci: 60 % Ostatní Medián věku: 14 let (1–21) Chlapci: 60 %	PBT: <u>Rhabdomyosarkom</u> Double scatter PBT (51 %); PBS PBT (37 %); PBT + IMRT (11 %) <u>Ewingův sarkom</u> Double scatter PBT (20 %); PBS PBT (60 %); PBT + IMRT (20 %) <u>Ostatní</u> Double scatter PBT (12 %); PBS PBT (46 %); PBT + IMRT (42 %) Dávka: <u>Rhabdomyosarkom</u> 36,0–59,4 Gy <u>Ewingův sarkom</u> 55,8 Gy–66,6 Gy <u>Ostatní</u> 36,0 Gy–81,0 Kombinace s PBT: <u>Rhabdomyosarkom</u> Biopsie (32/35) Chemoterapie: 100 % <u>Ewingův sarkom</u> Biopsie 80 % Chemoterapie 100 % Ostatní	Medián F/U 13,9 měs. (1,71–58,3)	Primární výsledky Celkové přežití Celkem 1 year: 93 % 3 year: 90 % Rhabdomyosarkom 1 year: 96 % Ewingův sarkom 1 year: 83 % Přežití bez LR Celkem 1 year: 92 % 3 year: 85 % Rhabdomyosarkom 1 year: 84 % Ewingův sarkom 1 year: 86 % Přežití bez regionální recidivy Celkem 1 year: 94 % 3 year: 86 % Rhabdomyosarkom 1 year: 85 % Ewingův Sarkom 1 year: 100 % Přežití bez diseminace Celkem 1 year: 86 % 3 year: 78 % Rhabdomyosarkom 1 year: 95 % Ewingův sarkom 1 year: 86 % Sekundární	Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4.0 Akutní toxicita Anorexie - Grade 1: 17 % - Grade 2: 12 % - Grade 3: 22 % Dehydratace - Grade 1: 1 % - Grade 2: 6 % - Grade 3: 1 % Suchost v ústech - Grade 1: 32 % - Grade 2: 3 % - Grade 3: 3 % Dysfágie - Grade 1: 19 % - Grade 2: 13 % - Grade 3: 7 % Únava - Grade 1: 41 % - Grade 2: 22 % Bolesti hlavy - Grade 1: 6 % - Grade 2: 1 % Mukozitida - Grade 1: 3 % - Grade 2: 1 % - Grade 3: 1 % Nauzea - Grade 1: 13 % - Grade 2: 3 % - Grade 3: 1 % Radiční dermatitida - Grade 1: 61 % - Grade 2: 26 % - Grade 3: 1 % Poruchy chuti - Grade 1: 1 % - Grade 2: 4 %

Autor	Diagnóza	Populace	PBT specifikace	Follow-up	Primární Sekundární výsledky	Toxicita
			Biopsie 29 % Chemoterapie 50 %		výsledky NR	
Rombi (2013) Paul Scherrer Institute	Chordom/chondrosarkom	26 pacientů	Chordom Medián dávky PBT: 74 Gy (73,8–75,6) Chondrosarkom Medián dávky PBT: 66 Gy (54–72)	Medián F/U 46 měs. (4,5–126,5)	5 year OS Chordom: 89 % Chondrosarkom: 75 %	CTCAE Akutní toxicita ≥ Grade 3: 0 % Pozdní toxicita ≥ Grade 3: 0 %
Childs (2012) Massachusetts General Hospital	Parameningeální rhabdomyosarkom	17 pacientů	Medián dávky PBT: 50,4 Gy (50,4–56)	Medián F/U 5 let (2–10,8)	5 year OS: 64 %	Závažná toxicita: NR
Laffond (2012) Institut Curie	Kraniofaryngom	29 pacientů (13 recidiva)	Adjuvantní PBT: 54–55,2 Gy	Průměr FU 6,2 měs. (1,7 měs.–19 let)	NR	NR
Oshiro (2011) University of Tsukuba	Nazofaryngeální karcinom	2 pacienti	65,3 Gy (59,4–71,3)	Průměr FU: 5,3 let (4,5–6)	OS: 100 %	Akutní toxicita: Grade 3: 50 % Pozdní toxicita ≥ Grade 3: 0 %
Gray (2009) Massachusetts General Hospital	Sinonasální sarkom	2 pacienti	57,6 Gy (55,8–59,4)	NR	OS: 100 %	NR
Winkfield (2009) Massachusetts General Hospital	Kraniofaryngom	24 pacientů (8 s recidivou)	52,2–54 Gy	Medián F/U 40,5 měs. (6–78)	NR	NR
Habrand (2008) Institut Curie	Nádory baze lební a páteře	30 pacientů (1 s recidivou)	Adjuvantní PBT + fotony Střední dávka: 68,3 Gy (54,6–71)	F/U průměr: 26,5 měs. (5–102)	5 year OS: • Chondrosarkom: 100 % • Chordoma: 100 % 5 year PFS: • Chondrosarcoma: 81 % • Chordoma: 77 %	CTCAE Sluch Grade 3: 9 % Zrak Grade 3–4: 17 %
Rutz (2008) Paul Scherrer Institute	Chordom a chondrosarkom	10 pacientů (2 s recidivou)	Chordom: 74,0 Gy Chondrosarkom: 66 Gy	Medián F/U 36 měs. (8–77)	OS: 100 %	CTCAE Akutní toxicita ≥ Grade 3: 0 % Pozdní toxicita ≥ Grade 3: 0 %
Hoch (2006) Massachusetts General Hospital	Chordom	73 pacientů	NR	F/U průměr: 7,25 let. (1–21)	OS: 81 %	NR
Luu (2006) Loma Linda University Medical Center	Kraniofaryngom	16 pacientů (7 s recidivou)	50,4–59,4 Gy	F/U průměr: 60,2 měs. (12–121)	OS: 80 %	Závažná toxicita: NR
Hug (2002a) Massachusetts General Hospital	Velkobuněčný tumor baze lební	4 pacientů (2 s recidivou)	PBT + fotony Střední dávka: 59 Gy (57,6–61,2)	F/U průměr: 52 měs. (37–69)	OS: 100 %	Závažná toxicita: NR
Hug (2002c)	Mezenchymální tumory báze lební	29 pacientů	PBT: 45 % PBT + fotony 55	F/U průměr:	5 year OS: 56 %	Závažná toxicita: NR

Autor	Diagnóza	Populace	PBT specifikace	Follow-up	Primární Sekundární výsledky	Toxicita
Massachusetts General Hospital, Loma Linda University Medical Center		(14 s recidivou)	% 45–78,6 Gy	40 měs. (13–92)		
Benk (1995) Massachusetts General Hospital	Chordomy	18 pacientů	Medián dávky PBT: 69 Gy (55,8–75,6)	Medián F/U 72 měs. (19–120)	5 year OS: 68 % 5 year DFS: 63 %	Závažná toxicita: NR

Zkratky: COI = konflikt zájmů; CNS: centrální nervový systém; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and the Treatment of Cancer; F/U = Follow-up; Gy = Gray; LENT/SOMA: Late Effects of Normal Tissue – subjective, objective, management, analytic; LC = lokální kontrola; N: číslo; NR: neuvedeno; OS = celkové přežití; PBT = protonová léčba; PFS = Progression Free Survival; RBE = relativní biologická účinnost; RoB = riziko zkreslení; RT = radioterapie; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; SE = standard error

Důkazy týkající se bezpečnosti léčby

Jedna malá srovnávací retrospektivní kohortová studie (n = 24) u dětí s nádory slinných žláz porovnávala adjuvantní PBT (n = 11) s adjuvantní fotonovou RT (n = 13)⁹⁷ a hodnotila akutní toxicitu. Pacienti léčení PBT byli mladší a měli podstatně kratší dobu sledování. Mezi léčenými skupinami byl podobný podíl chlapců, podobný podíl pacientů léčených chemoterapií a přiměřeně podobné rozdělení týkající se nádoru. Obě skupiny absolvovaly obdobnou dávku záření. V této kohortové studii mělo méně pacientů ve skupině PBT dysfagii (0 vs. 3/11) a akutní mukozitidu 2. nebo 3. stupně. Celková dávka záření byla podstatně nižší při PBT versus fotonové RT.⁹⁷

Tabulka 16. Výsledky srovnávacích studií u nádorů hlavy a krku (a báze lebni)

Autor	Primární výsledky	Sekundární výsledky	Toxicita
Grant 2015 ⁹⁷ PBT (n=13) vs. Fotony/elektrony (n=11) Nádory slinných žláz Retrospektivní kohortová studie	<i>Nebyla pozorována recidiva nemoci v žádné skupině</i>	NR	PBT vs. Fotony/elektrony <i>Toxicity Grading Criteria: CTCAE v4</i> Akutní toxicita (Grade 2 a 3) • Dermatitida: 54 % vs. 55 %; p = 1,00 • Dysfágie: 0 % vs. 27 %; p = 0,08 • Otitis externa: 8 % vs. 18 %; p = 0,58 • Mukozitida: 46 % vs. 91 %; p < 0,05

Zkratky: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NR = nehlášeno/nezjištěno; PBT = protonová léčba

Bylo také nalezeno 6 sérií případů popisující toxicitu. V jedné sérii případů (n = 69)¹⁰⁰ s různými typy nádorů byly akutní toxicity nejčastěji 1. stupně s četností v rozsahu od 1 % (dehydratace, změna chuti) po 61 % (radiační dermatitida). Toxicita 3. stupně vyskytující se u > 1 % pacientů zahrnovala anorexii (22 %), dysfagii (7 %), orální mukozitidu (4 %) a sucho v ústech (3 %); u 1 % pacientů došlo k dehydrataci 3. stupně, nevolnosti, mukózní infekci a radiační dermatidě. V jedné malé (n = 8) sérii pacientů

s estezineuroblastomem bylo hlášeno 5 (pro 1. stupeň), 18 (pro 2. stupeň) a 5 (pro 3. stupeň) akutních toxických příhod. Radiační dermatitida 2. stupně byla nejčastější a vyskytla se u 5/8 pacientů.⁹⁸

2.2 Salvage léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 4: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro nádory hlavy a krku u pacientů dětského věku*?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro nádory hlavy a krku.
I (Intervence)	Salvage terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Primární komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu nádorů hlavy a krku u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii nádorů hlavy a krku* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat.**

2.3 Shrnutí kapitoly Nádory hlavy a krku u dětí

- V 16 sériích případů, které se zabývaly efektivitou a PBT u dětí s nádory hlavy a krku, byly nalezeny pouze důkazy velmi nízké kvality.
- Důkazy z jedné malé kohortové studie, která hodnotila nežádoucí účinky PBT u dětí s primárními nádory slinných žláz, naznačují, že akutní mukozitida 2. nebo 3. stupně může mít signifikantně nižší výskyt u PBT ve srovnání s jinými formami RT; četnost dalších akutních toxicit byla podobná. Jistota důkazů byla považována za velmi nízkou z důvodu limitů studií a malého vzorku.
- Nebyly identifikovány žádné studie splňující kritéria pro zařazení, které by hodnotily salvage terapii a nežádoucí účinky PBT v této populaci.

3 Lymfomy u dětí

3.1 Primární léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 5: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro lymfomy u pacientů dětského věku?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro lymfomy dětského věku.
I (Intervence)	Primární terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy (např. plicní toxicita u lymfomů) • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 4	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu lymfomů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn a jistota důkazů pro klinickou otázku 5

Byly nalezeny pouze 2 série případů,^{114,115} které popisovaly pacienty s dětským Hodgkinovým lymfomem. Nebyla nalezena žádná srovnávací studie. Vzhledem k částečné shodě autorů a institucí není jasné, zda v těchto studiích mohlo dojít k překrytí populací pacientů. PBT byla použita dominantně jako konsolidační léčba po chemoterapii. Tabulka 17 uvádí hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé primární výstupy s použitím softwaru GRADEPro.

Tabulka 17. Jistota důkazů ze sérií případů pro benefity a nežádoucí účinky primární léčby PBT lymfomů u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)

Výstup	Počet účastníků (počet a typ studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Mortalita	81 (2)	5 až 92 měsíců	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Celkové přežití specificky uvedla jen jedna studie, a to po třech letech.										
Progrese onemocnění (rozvoj metastáz, rekurence)	81 (2)	5 až 92 měsíců	9/81 (11,1 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
K dispozici jsou pouze 2 série případů, velmi heterogenní data a výstupy, vysoké riziko zkreslení, u jedné studie byli pediatričtí pacienti analyzovanou podskupinou.										
Kvalita života	Pro tento výstup nebyla nalezena žádná studie								-	KRITICKÁ
Toxicita	81 (2)	5 až 92 měsíců	0/81 (0,0 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Obě studie uvedly odlišné členění toxicity, avšak všechny výskyty byly pouze 1. nebo 2. stupně dle CTCAE.										

Vysvětlivky

- Riziko zkreslení: Série kazuistik, které jsou průměrně dobře popsány.
 - Inkonzistence: Studie nemají všechny úplně shodnou populaci, používají jiné dávky záření.
 - Nepřímost: Studie nejsou dostatečně homogenní z hlediska času, měření výstupu, v počtech pacientů, a dávky záření.
 - Nepřesnost: Studie nemají dostatečný počet pacientů k prokázání síly důkazů.
 - Publikační zkreslení: Jedná se pouze o kazuistiky.
- N/A – Studie obsahují různá data, nelze je spojit.

Důkazy

Důkazy týkající se účinnosti léčby

Po 3 letech bylo přežití bez relapsu 87 % (100 %, 83 % a 87 % u příznivého raného stádia, nepříznivého raného stádia a pokročilého stádia nemoci).¹¹⁴ Menší studie s 22 pacienty uvedla celkové přežití po 3 letech 94 % a přežití bez recidivy po 3 letech 86 %.¹¹⁵ Detailní informace jsou uvedeny v Tabulka 18 uvádějící zdrojová data ze zahrnutých studií.

Tabulka 18. Charakteristika studií a extrakce dat: série případů účinnosti primární léčby PBT u pediatrických lymfomů

Autor (rok)	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	F/U	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
Wray (2016) ¹¹⁵ Retrospectivní série případů (case series) USA	Diagnóza: Lymfom dětského věku (Hodgkinsk Lymfom) Indikace: Radikální záměr	N=22 Věk: 6–8 let, n = 3; 12–15 let, n = 5; 16–18 let, n = 14 Chlapců: 50 % Charakteristika nemoci: Bulky onemocnění: 76 % (16/22) Recidiva: 18 % (4/22) Primární lokalita: Krk/supraklavikulárně: 100 (22/22) Infraklavikulárně: 45 % (10/22) Mediastinum: 91% (20/22) Hilus: 59 % (13/22) Paraaortálně: 41 % (9/22) Mezenterium: 9 % (2/22) Slezina: 41 % (9/22) Pánev/inguiny: 9 % (2/22) Extranodálně: 27 % (6/22) Riziko: Intermediate risk: 29 % (7/22) High risk: 50 % (11/22)	77 % (17/22) pacientů léčeno ISRT 41 % (9/22) Pacientů léčeno sekvenčním protonovým boostem Medián dávky PBT: 21 Gy (15–36 Gy) Kombinace s PBT: Chemoterapie: 100 % (22/22)	Medián: 36 měs. (10–79 měs.)	Primární Výstupy: OS (95% CI) • 2leté: 94 % (NR) • 3leté: 94 % (NR) PFS (95% CI) • 2leté: 86 % (NR) • 3leté: 86 % (NR) Procento pacientů s recidivou: 13,6% (3/22) Sekundární výstupy NR	<i>Toxicity Grading Criteria:</i> CTCAE v.4.0 <i>Neprokázána akutní či pozdní toxicita grade 3 či vyšší.</i> Akutní Toxicita, % (n/N) • <i>Celkem</i> - Grade 2: 22,7 % (5/22) • <i>Ezofagitida</i> - Grade 2: 9,1 % (2/22) • <i>Nauzea/zvracení</i> - Grade 2: 4,5 % (2/22) • <i>Únava</i> - Grade 2: 9,1 % (1/22) Pozdní toxicita, % (n/N) • <i>Hypotyroidita</i> - Grade 2: 9,1 % (2/22) Sekundární malignita: 0 % Kardiální komplikace: 0 %
Hoppe (2017) ¹¹⁴ Retrospectivní série případů (case series) USA	Diagnóza: Lymfom dětského věku (Hodgkinsk Lymfom) Indikace: Radikální	N = 138 Medián věku: 20 let (6–57) 42 % (59/138) < 19 let Chlapců/mužů:	PBT: Passive- scatter: 46,4 % (64/138); Uniform- scanning: 41,3 % (57/138);	Medián: 32 měs. (5–92)	Primární výstupy 3-year Relapse Free Survival, % (95% CI) • <i>Dospělí:</i> 96 % (NR) • <i>Děti:</i> 87 % (NR)	<i>Toxicity Grading Criteria:</i> NR Toxicita, % (n/N) • <i>Anorexie</i> - Grade 1: 11,6 % (16/138) - Grade 2: 2,9 % (4/138) • <i>Úzkost/deprese/agitace</i> - Grade 1: 13,8 % (19/138) - Grade 2: 0,7 % (1/138)

Autor (rok)	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	F/U	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
	záměr	53% Primární lokalita: NR Characteristika nemoci: Bulky onemocnění: 57,4% (78/138) Riziko: Favorable: 29,7% (41/138); Unfavorable: 28,2% (39/138); High risk: 42% (58/138)	PBS 12,3% (17/138) Medián dávky: Děti: 21 Gy (15–36 Gy) Dospělí: 30.6 Gy (20–45 Gy) Kombinace s PBT: Chemoterapie: 100%		Procento pacientů s recidivou: • <i>Celkems:</i> 7,2 % (10/138) • <i>Dospělí:</i> 5 % (4/79) • <i>Děti:</i> 10,2 % (6/59) Sekundární výstupy NR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Zácpa</i> - Grade 1: 8,9 % (12/138) • <i>Kašel</i> - Grade 1: 38,4 % (53/138) - Grade 2: 1,4 % (2/138) • <i>Průjem</i> - Grade 1: 2,2 % (3/138) • <i>Xerostomie</i> - Grade 1: 19,6 % (27/138) - Grade 2: 0,7 % (1/138) • <i>Dyspepsie</i> - Grade 1: 79,7 % (11/138) - Grade 2: 1,4 % (2/138) • <i>Dyspnea</i> - Grade 1: 21,7 % (30/138) • <i>Ezofagitida</i> - Grade 1: 34,8 % (48/138) - Grade 2: 18,2 % (25/138) • <i>Únava</i> - Grade 1: 49,3 % (68/138) - Grade 2: 5,1 % (7/138) • <i>Chrapot</i> - Grade 1: 11,6 % (16/138) • <i>Hypotyroidita</i> - Grade 2: 2,2 % (3/138) • <i>Mukozitida</i> - Grade 1: 1,4 % (2/138) • <i>Nauzea</i> - Grade 1: 21 % (29/138) - Grade 2: 2,9 % (4/138) • <i>Bolest</i> - Grade 1: 15,9 % (22/138) - Grade 2: 0,7 % (1/138) • <i>Performance Status</i> - Grade 1: 5,1 % (7/138) - Grade 2: 0,7 % (1/138) • <i>Plicní toxicita</i> (fibróza/pneumonitida/výpotek) - Grade 1: 4,3 % (6/138) • <i>Zvracení</i> - Grade 1: 5,8 % (8/138) - Grade 2: 1,4 % (2/138) • <i>Dermatitida</i> - Grade 1: 68,8 % (95/138) - Grade 2: 5,8 % (8/138)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NR = Not reported; OS = Overall Survival; PBT = Proton Beam Therapy;
PFS = Progression Free Survival

Důkazy týkající se nežádoucích účinků

Dvě malé série případů poskytly pouze omezené informace o bezpečnosti nebo poškození. U žádného pacienta nebyla zaznamenána toxicita 3. a vyššího stupně (Tabulka 18).

3.2 Salvage léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 6: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro lymfomy u pacientů dětského věku*?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro lymfomy u pacientů dětského věku.
I (Intervence)	Salvage terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné možné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčné stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy (např. plicní toxicita u lymfomů) • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu lymfomů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii lymfomů* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

3.3 Shrnutí kapitoly Lymfomy u dětí

- Ze dvou studií – sérií případů existují pouze důkazy velmi nízké kvality pro hodnocení účinnosti nebo bezpečnosti PBT u dětských pacientů s lymfomem.
- Nebyly identifikovány žádné studie splňující kritéria pro zařazení, které by hodnotily salvage terapii PBT v této populaci.

4 Oční nádory u dětí

4.1 Primární léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 7: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro oční nádory u pacientů dětského věku?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro oční nádory dětského věku.
I (Intervence)	Primární terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje (např. laserovou terapii očních nádorů).
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky (např. zrak) • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 5	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu očních nádorů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn a jistota důkazů pro klinickou otázku 7

Byly nalezeny dvě srovnávací studie,^{116,117} pět sérií případů^{118–122} zaměřených pouze na oční nádory a jedna série případů⁹⁵ zahrnující pacienty s nádory mozku, hlavy a oka. Tabulky níže uvádějí hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé primární výstupy ze srovnávacích studií (Tabulka 19) a sérií případů (Tabulka 20) s použitím softwaru GRADEPro.

Tabulka 19. Jistota důkazů ze srovnávacích studií pro účinnost a bezpečnost PBT v primární léčbě očních nádorů u dětí⁴

Výstupy (outcomes)	Follow-up	Studie (rok, počet pacientů, typ nádoru)	Důvod snížení jistoty důkazů	PBT vs. RT * Effect estimate (95% CI)	Jistota důkazů
Oční nádory					
Účinnost	Poslední kontrola: PBT 3 roky RT 10 let	Agarwal (2016) ^a ¹¹⁶ 39 pacientů 47 očí Retinoblastom	Bias ANO ^a (-1) Nekonzistence Neznámá ^b Nepřesnost ANO ^c (-2)	OS: 97,4 % Enucleace-free survival: 38,5 % vs. 54,5 % Enucleace provedena: 37,5 % (6/16 eyes) vs. 29,6 % (8/27 eyes)	OS nereportováno. Enucleation-free survival nižší u PBT (malá velikost může ovlivnit statistický rozdíl) ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
Toxicita	Akutní Pozdní			Akutní Toxicita PBT 93,8 % vs. ERT 74,1 %; p = 0,22 (většinou erytém) Pozdní toxicita PBT vs. ERT 62,5 % vs. 55,6 % P = 0,275 PBT vs. RT Katarakta: 5 vs. 10 Hemorhagie: 3 vs. 4 Retinopatie: 2 vs. 3 Strabismus: 1 vs. 2	Ač byla akutní toxicita po PBT častější, nenabyla statistického významu. Omezené množství důkazů. ⊕○○○ VELMI NÍZKÁ
Sekundární malignity	Medián FU PBT 6,9 let RT 13,1 let	Sethi (2014) ^d ¹¹⁷ 55 pacientů Retinoblastom		Sekundární malignita PBT: 2 % vs RT: 13 % p = NR Kumulativní incidence sekundárních malignit	Nekvalitní retrospektivní studie srovnávající PBT s fotonem u 86 dětí. Omezené množství důkazů.

				<p>v 10 letech PBT: 5 % vs RT: 14 % p = 0,12</p> <p>Kumulativní incidence sekundárních malignit v 10 letech v ozařovaném poli PBT: 0 % vs RT: 14 % p = 0,15</p>	<p>⊕○○○ VELMI NÍZKÁ</p>
--	--	--	--	---	-----------------------------

CI = Confidence Interval; f/u = follow-up; ERT= electron beam radiation therapy; NR = Not Reported; OS = Overall Survival; PBT = Proton Beam Therapy; RT = Radiation Therapy;

*Agarwal compared PBT (passive scatter, n= 16 eyes) vs. photon or electron RT (n=27 eyes) and brachytherapy (n= eyes).

Tabulka 20. Jistota důkazů ze sérií případů o PBT v primární léčbě očních nádorů u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)

Výstup	Počet účastníků (počet a typ studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Mortalita	142 (6 sérií případů)	3 týdny – 288 měs.	0/142 (0,0 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na mortalitu jsou velmi nejisté. V zahrnutých studiích, které hodnotily mortalitu při sledování do 49 měsíců, přežili všichni pacienti.										
Progrese onemocnění (rozvoj metastáz, rekurence)	131 (3 série případů)	6–288 měs.	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
3 série případů, velmi heterogenní data a výstupy, vysoké riziko zkreslení.										
Kvalita života	Pro tento výstup nebyla nalezena žádná studie								-	KRITICKÁ
Enukleace	166 (5 sérií případů)	3 týdny – 336 měs.	22/166 (13,3 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Enukleace byla zmíněna u 5 sérií případů, z toho n (počty očí) byly od 3 do 60. Zahrnuté studie se lišily jak v počtech pacientů, typu nádoru, PBT dávce, nebo např. v použití jiné léčby před/po PBT										
Nežádoucí účinky terapie	103 (2 série případů)	6–288 měs.	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Obě studie s vysokým rizikem zkreslení a heterogenními výstupy: zraková ostrost, enukleace, zrakové komplikace jako glaukom, katarakta, hyperpigmentace, hypoplázie, krvácení atd. Není možné souhrnně vyhodnotit.										

Vysvětlivky

- Riziko zkreslení: Série kazuistik, které jsou průměrně dobře popsány.
 - Inkonzistence: Studie nemají všechny úplně shodnou populaci, používají jiné dávky záření.
 - Nepřímost: Studie nejsou dostatečně homogenní z hlediska času, měření výstupu, v počtech pacientů, a u dávky záření.
 - Nepřesnost: Studie nemají dostatečný počet pacientů k prokázání síly důkazů.
 - Publikační zkreslení: Jedná se pouze o kazuistiky.
- N/A – Studie obsahují různá data, nelze je spojit.

Důkazy

Důkazy týkající se účinnosti léčby

Pro účinnost PBT pro léčbu očních nádorů u dětí bylo identifikováno šest sérií případů,^{95,118–122} z toho jedna u pacientů s uveálním melanomem (n = 43),¹¹⁹ dvě u pacientů s retinoblastomem^{118,120} a další tři studie^{95,121,122} se věnovaly širšímu spektru diagnóz.

U pacientů s uveálním melanomem je dokumentováno 85% přežití po 15 letech, pravděpodobnost diseminace po 15 letech 19 % a riziko enukleace 12 %.¹¹⁹ U pacientů s retinoblastomem nebyla pozorována diseminace nemoci ani lokální recidiva.^{118,120} Následující Tabulka 21 uvádí charakteristiky jednotlivých zahrnutých studií.

Tabulka 21. Charakteristika studií – sérií případů účinnosti primární léčby PBT u očních tumorů u pediatrických pacientů

Autor	Diagnóza	Populace	PBT specifikace	F/U	Primární Sekundární výsledky	Toxicita
Mouw (2014) ¹¹⁸ Retrospektivní studie případů (case serie) USA	Diagnóza: Retinoblastoma Indikace: Radikální záměr	49 pacientů 60 očí Medián věku: 6 měsíců (6 dnů–30 měs.) Chlapci: 47 % Postižení očí: Unilaterální: 16 % Bilaterální: 84 %	PBT: NR Medián dávky PBT: 44 Gy (40–46,8) Kombinace s PBT: Chemoterapie: 51 % (22 před PBT) Laser/kryoterapie: 72 %	Medián F/U 96 měs. (12–288)	Primární výsledky Mortalita • CSM: 0 % Diseminace: 0 % Recidiva v ozař. poli: 0 % Sekundární výsledky Porucha zraku (vyšetřováno 30 pts) 20/40 či lepší: 47 % 20/40–20/600: 23 % Horší než 20/600: 30 %	Enukleace: 18 % (11/60) Komplikace vyžadující intervenci: 20 % (12/60 očí); 22 % (11/49 pts) Katarakta: 4/12 očí Retinopatie: 3/12 očí Glaukom: 1/12 očí Neovaskularizace: 1/12 očí Jiné: 2/12 očí Vícečetné: 1/12 očí Kosmetické komplikace) Hypoplázie: 30,6 % (15/49) Hyperpigmentace: 6,1 % (3/49) Fibróza: 2 % (1/49)
Petrovic (2014) ¹¹⁹ Retrospektivní studie případů (case serie) Švýcarsko	Diagnóza: Uveální melanom Indikace: Radikální záměr	43 pacientů Medián věku: 17,3 let (9–21) Chlapci: 47 % Velikost tumoru: 17 mm Lokalita: Iris: 21 % Corpus ciliare:	PBT: NR Medián dávky PBT: 60 Gy Kombinace s PBT: Ne	Medián F/U 155 měs. (6–281)	Primární výsledky Přežití 5leté: 93 % 10leté: 93 % 15leté: 85 % Jaterní metastázy: 14 % v 5 letech: 8 % v 10 letech: 11 % v 15 letech: 19 % Lokální kontrola: 97,7 %	Opacificace čočky: 39 % (nezahrnuti pacienti s enukleací) Pseudofakie: 16 % Odchlípení sítnice: 21 % Hemorhagie: 2,6 % Enukleace: 12 %

Autor	Diagnóza	Populace	PBT specifikace	F/U	Primární Sekundární výsledky	Toxicita
		16 % Choroidea: 21 %				(5/43)
Chang (2011) ¹²⁰ Korea	Retinoblastom	3 pacienti	Průměrná dávka: 47 Gy (46–50,4)	Medián: 24 týdnů (3–32)	OS: 100 %	Enukleace: 66 %
Vavvas (2010) ¹²¹ USA	Chorioideální či uveální melanom	17 pacientů	NR	Medián: 16 let (5–25)	OS: 100 %	• Akutní toxicita: NR • Enukleace: 0 %
Hug (2000) ¹²² USA	Rhabdomyosarkom	2 pacienti	Průměrná dávka: 53 Gy (50–55)	Průměr: 36 měs. (30 - 41)	OS: 100 %	Závažná toxicita: NR
McAllister (1997) ⁹⁵ USA	Kráníum, baze lební či orbita	28 pacientů	PBT 71 %, PBT + RT 29 % • PBT: medián: 54 Gy (40–70,2) • PBT + RT: 36 Gy (18–45) PBT: 18 Gy (12,6–31,6)	Medián: 25 měs. (7–49)	• OS: 100 % • PFS: 61 %	Závažná toxicita: NR

Důkazy týkající se nežádoucích účinků

Dvě nalezené retrospektivní kohortové studie^{116,117} uváděly omezené srovnávací informace o toxicitách v léčených skupinách (PBT, RT, resp. brachyterapie). (Tabulka 22 a Tabulka 23.)

V jedné retrospektivní kohortě¹¹⁶ systematicky hodnotící toxicitu léčby byla akutní toxicita u PBT nesignifikantně častější (93,8 % vs. 74,1 %), přičemž nejčastějším symptomem byl erytém kůže. Enukleace byla provedena u 37,5 % (6/16 očí) ve skupině PBT ve srovnání s 29,6 % (8/27 očí). Follow-up ve skupině PBT byl podstatně kratší (3 roky vs. 10 let). Pozdní toxicita byla pozorována u 62 % pacientů léčených PBT a 55 % po ozáření fotony.¹¹⁶

V druhé retrospektivní srovnávací studii¹¹⁷ bylo doloženo, že protonová terapie snižuje riziko sekundárně indukovaných nádorů. Tato studie srovnávala dětské pacienty léčené PBT (n = 55) s fotonovou terapií (n = 31). Průměrný věk v čase diagnózy byl < 8 měsíců. Průměrná dávka záření byla srovnatelná (44 Gy vs. 45 Gy).

V zahrnutých sériích případů se enukleace vyskytovala v rozmezí 0–66 %. (Viz Tabulka 21 výše.)

Tabulka 22. Výsledky srovnávacích studií PBT u očních tumorů u pediatrických pacientů

Autor	Primární výstupy	Sekundární výstupy	Toxicita
<p>Agarwal (2016)¹¹⁶</p> <p>39 pacientů 47 očí</p> <p>PBT (16) Fotony/elektrony (27) Brachyterapie (4)</p> <p>Retrospektivní kohortová studie</p> <p>USA</p>	<p>PBT vs. Fotony vs. Brachyterapie OS: 97 % (38/39) (1 úmrtí na progresi v kohortě fotonů)</p> <p>Lokoregionální kontrola: 56,3 % vs. 59,3 % vs. NR, P = 1,0</p>	NR	<p>PBT vs. Photon (brachyterapie NR) Enukleace: 37,5 % vs. 29,6 % vs. 25 %</p> <p>Acute toxicities: Celkem: 93,8 % vs. 74,1 % (p = 0,22)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erytém kůže: n = 33 Hyperpigmentace: n = 8 Erytém spojivky: n = 5 Ztráta řas: n = 4 <p>Pozdní toxicita: Celkem: 62,5 % vs. 55,6 % (p = 0,275)</p> <ul style="list-style-type: none"> Katarakta: 31,9 % (15/47) <ul style="list-style-type: none"> PBT: 31,3 % (5/16) Hemoragie: 14,9 % (7/47) <ul style="list-style-type: none"> PBT: 18,8 % (3/16) Retinopatie: 10,6 % (5/47) <ul style="list-style-type: none"> PBT: 12,5 % (2/16) Strabismus: 6,4 % (3/47 eyes) <ul style="list-style-type: none"> PBT only: 6,3 % (1/16 eyes) Several less common toxicities (n = NR)
<p>Sethi (2014)¹¹⁷</p> <p>Retrospektivní studie</p> <p>USA</p>	NR	NR	<p>Sekundární malignity</p> <p>PBT: 2 % Fotony: 13 % P = NR</p> <p><u>Kumulativní incidence sekundární malignity v 10 letech</u></p> <p>PBT: 5 % Fotony: 14 % p = 0,12</p> <p><u>Kumulativní incidence sekundární malignity v ozařovaném objemu v 10 letech</u></p> <p>PBT: 0 % Photon: 14 % p = 0,015</p>

EFS = Event Free Survival; F/U = Follow-up; NR = Not reported; OS = Overall Survival; PBT = Proton beam therapy; RT = Radiation Therapy

Tabulka 23. Charakteristika srovnávacích studií PBT u očních tumorů u pediatrických pacientů

Autor	Počet	Intervence	Inclusion/Exclusion kritéria	Demographics	FU	Hodnoceno
<p>Agarwal (2016)¹¹⁶</p> <p>Retrospektivní studie</p> <p>USA</p>	<p>39 pacientů 47 očí</p>	<p>PBT (16): passive scatter technique Medián dávky: 36 Gy (36–45) Fotony/elektrony (27) Medián dávky: 45 Gy (36–46)</p>	<p>Inclusion: Pacienti s retinoblastomem (1990–2012). Exclusion: NR</p>	<p>Medián věku: 0,95 let (0,02–8,9)</p> <p><i>PBT</i> 1,9 let (0,9–4,3) <i>RT</i> 1,4 let (0,25–10,4) <i>BRT</i> 1,8 let (0,83–4,9)</p>	<p>Medián: 96 měs. (1–288)</p> <p><i>PBT</i> 36 měs. <i>RT</i> 120 měs. <i>BRT</i> 60 měs.</p>	<p>OS EFS Enukleace Lokální recidiva Toxicita</p>

Autor	Počet	Intervence	Inclusion/Exclusion kritéria	Demographics	FU	Hodnoceno
		Brachyterapie (4) Medián dávky: 45 Gy (36–46) Indikace: Primární: 29,8 % Pooperační: 8,5 % Salvage: 53,2 %		Chlapci 49 % Chemoterapie: 72 %		
Sethi (2014) ¹¹⁷ Retrospektivní studie USA	PBT 55 pacientů CHT: 56 % Fotony 31 pacientů CHT: 16 % <i>(Signifikantní rozdíly mezi kohortami)</i>	PBT • Medián dávky: 44 Gy (40–50) Fotony • Medián dávky: 45 Gy (34–83)	Inclusion Pacienti s retinoblastomem Exclusion • pacienti absolvující PBT po fotonové terapii • pacienti s dobou sledování kratší než 6 měs.	PBT • Chlapci: 44 % • Medián věku: 14,8 měs. Fotony • Chlapci: 55 % • Medián věku: 10 měs.	PBT Medián 6,9 let (2–24) Fotony Medián: 13 let (1–24)	NR

F/U: follow-up; N: number; NR: not reported; PBT: proton beam therapy; RBE: relative biological effectiveness; RT: radiation therapy, CHT chemoterapie

4.2 Salvage léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 8: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro oční nádory u pacientů dětského věku*?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního či recidivujícího onemocnění pro oční nádory dětského věku.
I (Intervence)	Salvage terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje (např. laserovou terapii očních nádorů).
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky (např. zrak pro oční nádory) • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 6	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <i>salvage terapii očních nádorů</i> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn a jistota důkazů pro klinickou otázku 8

Důkazů o použití PBT jako salvage terapie u dětských pacientů s nádory je velmi málo. Pouze jedna srovnávací studie¹¹⁶ uváděla použití PBT pro salvage terapii u dětských pacientů s nádory očí.

Retrospektivní kohortová studie u dětských pacientů s retinoblastomem ($n = 47$)¹¹⁶ srovnávala PBT s fotonovou/elektronovou radioterapií (ERT, $n = 27$) nebo brachyterapií (BRT, $n = 4$). Medián věku byl ve všech skupinách < 2 roky (3 měsíce – 10,4 let). Salvage radioterapie byla provedena u 53 % nemocných. Medián aplikované dávky byl pro PBT ve srovnání s fotonovou terapií nižší (střední celkové dávky 36 Gy vs. 45 Gy). Délka sledování PBT byla podstatně kratší (3 roky) na rozdíl od ERT (10 let). Celkové přežití bylo 97 %, jediné pozorované úmrtí bylo v kohortě léčené fotony. Přežití bez enukleace u pacientů stadia D či E bylo u PBT pozorováno u 38,5 % pacientů ve srovnání s 54,5 % nemocnými léčenými fotony. Pozdní toxicita byla pozorována u 62 % pacientů léčených PBT a 55 % po ozáření fotony.

4.3 Shrnutí kapitoly Oční nádory u dětí

- Ze šesti malých sérií případů jsou pro vyhodnocení účinnosti PBT u dětských pacientů s očními nádory k dispozici pouze důkazy velmi nízké kvality.
- V jedné malé retrospektivní kohortové studii, v níž byla PBT používána zejména jako salvage terapie u pediatrických pacientů s retinoblastomem, byla akutní toxicita častější u PBT, nebylo však dosaženo statistické významnosti, pravděpodobně z důvodu velikosti vzorku a/nebo zavádějících faktorů. Důkazy byly vyhodnoceny jako důkazy velmi nízké kvality kvůli limitům studie a velikosti vzorku.
- Nebyly identifikovány žádné studie splňující kritéria pro zařazení, které by hodnotily bezpečnost PBT u této populace.
- Důkazy zahrnují dvě nepříliš kvalitní studie u pacientů s očními nádory srovnávajícími PBT s fotonovou terapií, kde výsledek naznačil, že kumulativní incidence sekundárních nádorů může být po PBT nižší, a dvě další série případů rakoviny hlavy nebo krku, avšak ty nejsou dostatečně kvalitní pro to, aby z nich bylo možné vyvodit jednoznačné závěry o účinnosti PBT pro léčbu očních nádorů. Podobně důkazy z jedné malé studie srovnávající PBT pro salvage terapii s jinými formami RT byly považovány za důkazy o velmi nízké jistotě k vyvození závěrů o toxicitě.

5 Sarkomy měkkých tkání

5.1 Primární léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 9: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami pro sarkomy u pacientů dětského věku?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro sarkomy dětského věku.
I (Intervence)	Primární terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné možné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje.
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 7	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu sarkomů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn vědeckých důkazů pro klinickou otázku 9

Pro sarkomy měkkých tkání u dětských pacientů nebyly identifikovány žádné srovnávací studie. Pouze osm sérií případů s limitovaným počtem pacientů hodnotilo PBT z hlediska léčby dětských nádorů měkkých tkání.^{96,123–129}

Tabulka 24 uvádí hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé primární výstupy s použitím softwaru GRADEPro.

Tabulka 24. Jistota důkazů ze sérií případů pro benefity a nežádoucí účinky PBT nádorů měkkých tkání u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)

Výstup	Počet účastníků (počet sérií případů)	Median Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Celkové přežití	347 (8 studií)	18 až 49,2 měs.	68/347 (19,6 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Studie uvádějí celkové přežití v rozmezí od 2 do 5 let; u jedné studie délka sledování celkového přežití není uvedena. Soubor důkazů je omezený a heterogenní.										
Mortalita (následkem nemoci)	300 (5 studií)	18 až 47 měs.	49/300 (16,3 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Důkazy ohledně účinku protonové terapie na mortalitu následkem nemoci jsou velmi heterogenní. Neuváděn čas zjištění.										
Přežití bez progresu	110 (3 studie)	18,6 až 41 měs.	80/110 (72,7 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Studie uvádějící přežití bez progresu jsou velmi heterogenní; hodnotily PFS po 2 až 5 letech.										
Progrese onemocnění (rozvoj metastáz, rekurence)	300 (5 studií)	18 až 47 měs.	60/300 (20,0 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Omezený a heterogenní soubor důkazů.										

Výstup	Počet účastníků (počet sérií případů)	Median Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Lokální kontrola	285 (5 studií)	18 až 49,2 měs.	234/285 (82,1 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Heterogenní soubor důkazů. Lokální kontrola uváděna po 2–5 letech v jednotlivých studiích.										
Kvalita života	Pouze jedna studie uvedla Median Pediatric QoL – parent proxy Scores								-	KRITICKÁ
Nežádoucí účinky terapie	316 (6 studií)	18 až 47 měsíců	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
U studií popisující PBT z hlediska bezpečnosti je výrazná heterogenita v uvádění toxicity (akutní, pozdní, trvalá), doby jejího výskytu a poměr dotčených pacientů. Nelze souhrnně vyhodnotit.										

Vysvětlivky

- Riziko zkreslení: Série kazuistik, které jsou průměrně dobře popsány.
- Inkonzistence: Studie nemají všechny úplně shodnou populaci, používají jiné dávky záření.
- Nepřímost: Studie nejsou dostatečně homogenní z hlediska času, měření výstupu, v počtech pacientů, a u dávků záření.
- Nepřesnost: Studie nemají dostatečný počet pacientů k prokázání síly důkazů.
- Publikační zkreslení: Jedná se pouze o kazuistiky.

Důkazy

Důkazy týkající se účinnosti léčby

Pětileté přežití se pohybuje od 73 % do 80,6 %, přičemž lokální kontroly bylo dosaženo u 78,5–81 % pacientů.^{96,123,125} Progrese či recidiva nemoci byla pozorována u 16,7–25,6 % nemocných.^{96,124–127}

Tabulka 25. Souhrnné výsledky sérií případů PBT u sarkomů měkkých tkání u dětí

Autor	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	FU	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
Ladra (2014) ¹²⁴ Prospektivní série případů USA	Diagnóza: Rhabdomyosarkom Indikace: Radikální zá-měr	57 pacientů Medián věku: 3,5 let (0,6–19,5) Chlapců: 47 % Histologie: Embryonální: 72 % Alveolární: 28 % Lokalita: Orbita: 13 Hlava a krk: 4 Perineálně: 1 Biliární: 1 Parameningeálně: 27 Prostata, měchýř: n = 5 Končetiny: 3	Medián dávky: 50,4 Gy (36,0–50,4) Kombinovaná léčba: Chemoterapie, 100 % (57/57)	Medián: 47 měs. (14–102)	Primární výstupy OS 5leté: 78 % EFS 5leté: 69 % LC 5leté: 81 % Recidiva: 27,1 % - izolovaná LR: 50 % - regionální (RR): 18,8 % - distantní (DR): 18,8 % - LR+DR: 6,3 % - LR+RR+DR: 6,3 %	CTCAE v.3.0 Akutní toxicita Celkem • Únava - Grade 2: 5 % • Dermatitida - Grade 2: 31,6 % - Grade 3: 9 % Oční pacienti • Dermatitida - Grade 2: 38,5 % - Grade 3: 7,7 % • Sy suchého oka - Grade 2: 15,4 % - Grade 3: 7,7 % Hlava a krk • Odynofágie

Autor	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	FU	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
		Hrudník/břicho: 2 Stádium 1: 32 % Stádium 2: 25 % Stádium 3: 40 % Stádium 4: 3 %			<u>Sekundární výstupy</u> NR	<ul style="list-style-type: none"> - Grade 2: 12,9 % - Grade 3: 9,7 % • Dermatitis - Grade 2: 32,3 % - Grade 3: 6,5 % • Mukozitida - Grade 2: 62,3 % - Grade 3: 3,3 % • Sy suchého oka - Grade 2: 6,5 % - Grade 3: 3,3 % • Otitida - Grade 2: 3,3 % - Grade 3: 3,3 % <p>(1/31)</p> <p><u>Pozdní toxicita</u></p> <p>Oční pacienti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katarakta - Grade 3: 8,3 % • Sy suchého oka - Grade 2: 16,7 %) • Asymetrie obličeje - Grade 2: 8,3 % • Epistaxe - Grade 2: 8,3 % <p>Hlava a krk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronická otitida - Grade 2: 4,8 % - Grade 3: 4,8 % • Retinopatie - Grade 3: 4,8 % • Endokrinopatie - Grade 2: 14,3 % • Asymetrie obličeje - Grade 2: 9,5 % <p>(2/21)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ztráta sluchu - Grade 2: 9,5 % • Kavernom - Grade 2: 4,8 % • Kognitivní poruchy - Grade 2: 4,8 % • Sy suchého oka - Grade 2: 4,8 % <p>(1/21)</p>
Ladra (2015) ¹²³ Retrospektivní série pří-	Diagnóza: Pediatrické sarkomy měkkých tkání Indikace:	24 pacientů Medián věku: 5,2 let (2–18) Histologie:	Passively scattered Medián dávky: 50.4 Gy (50,4–55,8 Gy)	Medián: 49 měs.	<u>Primární výstupy</u> OS: • 3letér: 64 % FFS: • 3letér: 52 %	NR

Autor	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	FU	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
padů USA	Radikální zá- měr	Embryonání: 100 % Lokalita: Parafaryngeálně: 21 % Nasofarygeálně: 21 % Paranasálně: 17 % Infratemporálně: 12 % Ucho: 8 % Žvýkáčcí svaly: 21 % Střední riziko: 92 % Vysoké riziko: 8 %	Kombinovaná léčba: Biopsie: 92 % Subtot. resekce: 8 % Chemoterapie: 100 %		LC: • 3leté: 59 % Sekundární vý- stupy NR	
Leiser (2016) ¹²⁵ Retrospek- tivní série pří- padů	Diagnóza: Pediatrické sarkomy měk- kých tkání Indikace: Radikální zá- měr	83 pacientů Medián věku: 4,5 let (0,8–15,5) Chlapci: 55 % Histologie: Embryonání: 89 % Alveolární: 11 % Lokalita: Orbita: 20 % Hlava a krk: 4 % Urogenitálně: 5 % Parameningeálně: 55 % Prostata, měchýř: 7 % Jiné: 8 % Nízké riziko: 24 % Střední riziko: 63 % Vysoké riziko: 13 %	Medián dávky: 54 Gy (41,4–64,8 Gy) Kombinovaná léčba: Chemoterapie: 100 %	Medián: 44 měs. (0,9–126)	Primární výstupy OS: • 5leté: 80,6 % FFS: • 5leté: 78,5 % LC: • 3leté: 59 % Recidiva: - celkem: 19 % - v oz. poli: 87,5 % - marginální: 12,5 % Sekundární vý- stupy QoL Poznávání - Baseline: 72 % - 2years: 72 % Fyzická aktivita - Baseline: 50 % - 2years: 70 % Sociální schop- nosti - Baseline: 72 % - 2years: 80 %	<i>Toxicity Grading Cri- teria:</i> RTOG; CTCAE v.4.0 Akutní toxicita Mukozitida - Grade 3: 12 % Kožní toxicita - Grade 3: 2,4 % Pozdní toxicita Parameningeální Alopecie: 17,4 % Růst: 23,9 % Jiné endokrinopa- tie: 13 % Hypoplázie obličeje: 19,6 % Poruchy zraku - celkem: 19,6 % - Grade 3: 6,5 % (3/46) Poruchy sluchu - celkem: 15,2 % - Grade 3: 4,3 % (2/46) Poruchy růstu zubů: 6,5 % Orbita Alopecie: 5,9 % Růst: 17,6 % Jiné endokrinopa- tie: 11,8 % Hypoplázie obličeje: 29,4 % Poruchy zraku - Grade 3: 58,8 % Poruchy sluchu - celkem: 15,2 %

Autor	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	FU	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
						- Grade 3: 4,3 % (2/46) Poruchy růstu zubů: 6,5 % Urogenitální Urologické kompli- kace: 30 % Defekace: 20 % Incidence sekun- dární malignity 2,4 % *
Mizumoto (2018) ¹²⁶ Retrospek- tivní série pří- padů Japonsko	Diagnóza: Rhab- domyosarkom Indikace: Radikální zá- měr	55 pacientů Medián věku: 5 let (0–19) Chlapci: 63,6 % Histologie: Embryonání: 56,4 % Alveolární: 32,7 % Jiné: 10,9 % Lokalita: Hlava a krk: 67,3 % Parameningeálně: 5,5 % Prostata: 14,5 % Jiná: 12,7 % Nízké riziko: 16,4 % Střední riziko: 70,9 % Vysoké riziko: 12,7 %	Medián dávky: 50,4 Gy (36–60 Gy) Kombinovaná léčba: Chemoterapie: 95 % Resekce: 75 %	Medián: 24,5 měs. (1,5–320)	Primární výstupy OS 1year: 91,9 % 2year: 84,8 % PFS 1year: 81,6 % 2year: 72,4 % LC 1year: 95,6 % 2year: 93,0 % Recidiva: celkem: 23,6 % - LR: 38,5 %) - distantní: 61,5 % Sekundární vý- stupy NR	Akutní toxicita Ztráta chuti - Grade 3: 3,6 % Dermatitida - Grade 3: 5,5 % Mukozitida - Grade 3: 9,1 % Anémie - Grade 3: 32,7 % - Grade 4: 23,6 % Infekce - Grade 3: 3,6 % Pozdní toxicita Deformita - Grade 2: 1,8 % Chronická otitida - Grade 2: 1,8 % Poruchy růstu - Grade 2: 1,8 % Poruchy sluchu - Grade 2: 1,8 %
Vern-Gross (2016) ¹²⁷ Retrospek- tivní série pří- padů USA	Diagnóza: Rhab- domyosarkom Indikace: Radikální zá- měr	66 pacientů Medián věku: 4,1 roku (0,6–15,3) Chlapci: NR	Passive-scatter- red Medián dávky: 50,4 Gy (41,4–50,4 Gy) Kombinovaná léčba: Chemoterapie: 100 %	Medián: 18 měs.	Primární výstupy OS 2year: 89 % LC 2year: 88 % Recidiva celkem: 16,7 %† - embryonání ca: 64 % - alveolární ca: 36 % Sekundární vý- stupy NR	Pozdní toxicita Katarakta: 13,6 % (9/66) Hormonální substi- tuční terapie: 6,1 % Porucha sluchu s nezbytností korekce: 1,5 %
Weber (2016) ⁹⁶	Diagnóza: Rhab- domyosarkom	39 pacientů Medián věku: 5,8 let	Medián dávky: 54 Gy	Medián: 41 měs. (9–106)	Primární výstupy OS 5year: 73 %	CTCAE v.4.0 Pozdní toxicita

Autor	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	FU	Primární/ Sekundární výstupy	Toxicita
Retrospek- tivní série pří- padů Švýcarsko	Indikace: Radikální zá- měr	(1,2–16,1) Chlapci: 54 % Histologie: Embryonání: 97 % Alveolární: 0 % Jiné: 3 %	Kombinovaná léčba: Chemoterapie: 100 %		PFS 5year: 72 % Recidiva celkem: 25,6 % - v ozař. poli: 80 % - distantní: 10 % Sekundární vý- stupy NR	Grade 1: 20,5 % Grade 2: 25,6 % Grade 3: 7,7 % Substituce růst. hor- monu: 13 % Ostatní endokrino- patie: 5 % Hypoplázie obličeje: 20 % Poruchy zraku: 8 % Poruchy sluchu: 3 % Katarakta: 13 %
Cotter (2011) ¹²⁸ USA	Mě- chýř/prostata Rhab- domyosarkom	7 chlapců Medián věku: 30 měs. (11–70)	Medián dávky: 42,9 Gy (36–50,4)	Medián: 27 měs. (10–90)	OS: 100 %	NR
Timmermann (2007) ¹²⁹ Švýcarsko	Sarkomy hlavy a krku, para- meningeální, paraspinalní, pánevní	16 pacientů Medián věku: 3,3 let	Medián dávky: 50 Gy (46–61,2)	Medián: 18.6 měs. (4,3–70,8)	2year OS: 69 % PFS: 72 %	RTOG/EORTC crite- ria Akutní toxicita: Kostní dřeň Grade 3: 31 % Grade 4: 23 % Pozdní toxicita: NR

CI = Confidence Interval; COI = Conflict of Interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and the Treatment of Cancer,

F/U = Follow-up; FFS = Failure Free Survival; Gy = Gray; LC = Local Control; NR = Not Reported; OS = Overall Survival; PBS = Pencil Beam Scanning; PBT = Proton Beam Therapy; PFS = Progression Free Survival; QoL = Quality of Life; RBE = Relative Biological Effectiveness; RoB = Risk of Bias; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

*U jednoho pacienta se objevil radiací vyvolaný osteosarkom 51,6 měsíců po PBT, další pacient léčen s orbitální RMS 64 měsíců po PT. Oblast Ewingova sarkomu nebyla ozářena.

† Progrese nemoci pozorována u 7 (64%) podoblasti parameningeální, 2 (18%) hlavy a krku, a 2 (18%) močového měchýře/prostata.

* V uvedených studiích jsou použity různé verze CTCAE/Common Toxicity Criteria

Důkazy týkající se nežádoucích účinků

Nejsou k dispozici žádné údaje ze srovnávacích studií a informace ze sérií případů jsou omezené, jak ukazuje Tabulka 26.

Frekvence výskytu akutní radiační toxicity 3. a vyššího stupně byla pozorována u 2,4–32,7 % pacientů. Pozdní toxicita 3. a vyššího stupně byla doložena u 4,3–9,5 % nemocných, u hodnocení oční toxicity 58,8 %.^{96,123–129} Riziko sekundární malignity ve dvou sériích případů (n = 39 a 83) bylo 0 % a 2,4 % do 44 měsíců po radiaci.^{96,125} Omezená délka sledování a malé velikosti vzorku mohly zabránit detekci dalších sekundárních malignit.

Tabulka 26. Souhrnná tabulka sérií případů PBT u pediatriká in Pediatric Soft Tissue Sarcomas – Safety Outcomes

Autor	Toxicita	%
Ladra (2014) ¹²⁴	Akutní Grade 3 Postradiační dermatitida	9 % (5/57)
	Akutní Grade 3 Sy suchého oka	4,5 % (2/44)*
	Akutní Grade 3 Odynofágie	9,7 % (3/31)†
	Akutní Grade 3 Mucozítida	3,3 % (1/31)†
	Akutní Grade 3 Otitida	3,3 % (1/31)†
	Akutní Grade 3 Elevované jaterní testy	12,5 % (1/8) ‡
	Pozdní Grade 3 Katarakta	8,3 % (1/12)§
	Pozdní Grade 3 Otitida	4,8 % (1/21)†
	Pozdní Grade 3 Retinopatie	4,8 % (1/21)†
Leiser (2016) ¹²⁵	Akutní Grade 3 Mukozítida	12 % (10/83)
	Akutní Grade 3 Postradiační dermatitida	3,6 % (3/83)
	Pozdní Grade 3 Katarakta	14,5 % (12/83)
	Pozdní Grade 3 Porucha sluchu	2,4 % (2/83)
	Pozdní Grade 3 Porucha zraku	1,2 % (1/83)
Mizumoto (2018) ¹²⁶	Akutní Grade 3+	16 % (9/55) [12 events]
	Pozdní Grade 3+	0 % (0/55)
Vern-Gross (2016) ¹²⁷	Katarakta	13,6 % (9/66)
	Hormonální substituční terapie	6,1 % (4/66)
	Korekce poruchy sluchu	1,5 % (1/66)

*Výsledky hodnoceny pouze u pacientů podstupivších PBT orbity a hlavy a krku

†Výsledky hodnoceny pouze u pacientů podstupivších PBT hlavy a krku

‡Výsledky hodnoceny pouze u pacientů podstupivších PBT gastrointestinální a genitourinární oblasti

§ Výsledky hodnoceny pouze u pacientů podstupivších PBT orbity

5.2 Salvage léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 10: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro sarkomy u pacientů dětského věku*?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního, či recidivujícího onemocnění pro sarkomy dětského věku.
I (Intervence)	Salvage terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje (např. laserovou terapii očních nádorů).
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu sarkomů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii sarkomů* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

5.3 Shrnutí kapitoly Sarkomy měkkých tkání u dětí

- Z osmi malých sérií případů jsou k dispozici pouze důkazy velmi nízké kvality, na jejichž základě je možno vyhodnotit účinnost nebo bezpečnost PBT u dětských pacientů s nádory měkkých tkání.
- Nebyly identifikovány žádné studie splňující kritéria pro zařazení, které by hodnotily salvage terapie a bezpečnost PBT u této populace.
- Důkazy ze sérií případů u dětských pacientů s rhabdomyosarkomem pro vyvození závěrů o účinnosti nebo bezpečnosti PBT pro tyto nádory mají velmi nízkou kvalitu.

6 Kostní nádory

6.1 Primární léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 11: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) primární léčby protonovým paprskem (PBT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro kostní nádory u pacientů dětského věku?*

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního nebo recidivujícího onemocnění pro kostní nádory.
I (Intervence)	Primární terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje (např. laserovou terapii očních nádorů).
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Doporučení/Prohlášení 8	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro <u>primární léčbu kostních nádorů</u> u pacientů dětského věku se navrhuje zvážit použití protonové terapie jako alternativy fotonové radioterapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění doporučení

Není možno jednoznačně doložit onkologický benefit protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu statisticky signifikantně nižšího rizika progresu nebo delšího přežití. Není možné jednoznačně doložit výhodu protonové terapie při srovnání s fotonovou léčbou ve smyslu redukce rizika toxicity nebo sekundárních malignit. Nicméně s ohledem na úspěšnost onkologické léčby a relativně dobrou prognózu dětských pacientů je vhodné při zvažování indikace protonové terapie zohlednit její potenciál omezit radiační zatížení zdravých tkání. To je teoretická výhoda této modalit pro rozvoj pozdní toxicity a sekundárně indukovaných malignit. Protonová terapie se jeví jako smysluplná alternativa fotonové radioterapie.

Souhrn vědeckých důkazů pro klinickou otázku 11

Pro kostní nádory dětského věku nebyly identifikovány žádné srovnávací studie; byly identifikovány pouze dvě série případů^{101,130} limitovaným počtem pacientů. U Ewingova sarkomu na páteři vykazala jedna malá série případů (n = 38) 5leté celkové přežití 83 %, 5leté přežití bez metastáz 76,4 % a lokální kontrolu v 5 letech 81,5 %.¹³⁰ Zbývající studie (single-arm series) uvedla 3leté celkové přežití 89 %.¹⁰¹ V největší z publikovaných studií¹³⁰ nebyla pozorována žádná akutní toxicita třetího a vyššího stupně. Tabulka 27 uvádí hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé primární výstupy s použitím softwaru GRADEPro. Podrobné informace z jednotlivých studií jsou uvedeny v Tabulka 28.

Tabulka 27. Jistota důkazů ze sérií případů pro benefity a nežádoucí účinky protonové terapie nádorů kostí u dětí dle GRADE (Zdroj: Autoři KDP)

Výstup	Počet účastníků (počet studií)	Follow-up	Počet případů (událostí)	Riziko zkreslení	Inkonzistence	Nepřímost	Nepřesnost	Publikační zkreslení	Jistota důkazů	Důležitost výstupu
Celkové přežití	68 (2 studie)	9,2 až 131,7 měsíců	59/68 (86,8 %)	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Jedna studie uvádějící celkové přežití po 5 letech, druhá studie po 3 letech. Data obtížně slučitelná.										
Kvalita života	Pro tento výstup nebyla nalezena žádná studie								-	KRITICKÁ
Toxicita	68 (2 studie)	9,2 až 131,7 měsíců	N/A	Závažné ^a	Závažná ^b	Závažná ^c	Velmi závažná ^d	Velmi závažné ^e	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ	KRITICKÁ
Data různorodá, příp. ve studiích neuvedena, obtížně slučitelná.										

Vysvětlivky

- a. Riziko zkreslení: Série kazuistik, které jsou průměrně dobře popsány.
 - b. Inkonzistence: Studie nemají úplně shodnou populaci, používají jiné dávky záření.
 - c. Nepřímost: Studie nejsou dostatečně homogenní z hlediska času, měření výstupu, v počtech pacientů, a u dávky záření.
 - d. Nepřesnost: Studie nemají dostatečný počet pacientů k prokázání síly důkazů.
 - e. Publikační zkreslení: Jedná se pouze o kazuistiky.
- N/A: Studie obsahují různá data, nelze je souhrnně vyhodnotit.

Důkazy

Důkazy týkající se efektivity i nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou uvedeny detailní informace z vyhledaných sérií případů pro kostní nádory u dětí.

Tabulka 28. Charakteristika studií a extrakce dat: série případů PBT u dětských kostních nádorů

Autor	Diagnóza Indikace	Populace	PBT specifikace	FU	Primární/ Sekundární výsledky	Toxicita
Weber 2017 ¹³⁰ Retrospektivní série případů Švýcarsko	Diagnóza: Sarkomy kostí a měkkých tkání	38 pacientů Medián věku: 9,9 let (0,4–38,9) Chlapci: 63,2 % Lokalita: - páteř: 44,7 %; - pánev: 18,4 %; - lebka: 13,2 %; - paranasální: 10,5 %; - dolní končetiny: 5,3 %; - baze lební: 5,3 %; - břicho: 2,6 %	Medián dávky: 54,9 Gy (45–69,6) Kombinovaná léčba: Chemoterapie: 100% Operace: 47,4 %	Medián: 49.6 měs. (9,2– 131,7)	Primární výsledky • 5year: 83,0 % LC • 5year: 81,5 % MFS • 5year: 76,4 %	CTCAE v.4.0 Akutní toxicita • většina akutní toxicity byla kožní dermatitida a mukozitida grade 1 and 2 • akutní toxicita grade 3 nebyla pozorována Pozdní toxicita • celkem 52,6 % • Alopecie - Grade 1: 13,8 % - Grade 2: 10,3 % • Hyperpigmentace - Grade 1: 10,3 % • Kyfoskolióza - Grade 1: 10,3 % - Grade 3: 3,4 % • Porucha funkce ledvin - Grade 1: 10,3 %
						• Fibróza plic - Grade 1: 3,4 % • Sy suchého oka - Grade 1: 3,4 % • Endokrinní dysfunkce - Grade 2: 10,3 % - Grade 3: 3,4 % • Porucha růstu - Grade 2 10,3 % • Striktura jícnu - Grade 2: 3,4 % • Lymfedém - Grade 2: 3,4 %

						Sekundární nádory • 9,1 %
Rombi (2012) ¹⁰¹ USA	Ewingův sarkom	30 pacientů	Medián dávky: 54 Gy	Medián: 38,4 měs. (17,4– 88,8)	3year EFS: 60 % 3year OS: 89 %	Metodika: NR Grade 3 kožní toxicita: 17 % Grade 3 únava: 3 %

CI = Confidence Interval; F/U = Follow-up; LC = Local Control; NR = Neuvvedeno; OS = celkové přežití; PBT = protonová terapie TFS
= přežití bez toxicity

† Sekundární enukleace nesouvisela s rekurencí tumoru

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: number; NR: not reported.

6.2 Salvage léčba protonovým paprskem

Klinická otázka 12: Jaké jsou přínosy (benefity) a nežádoucí účinky (bezpečnost) *salvage terapie* (včetně recidivujícího onemocnění a reiradiace) protonovým paprskem (PT) s ohledem na přežití, progresi onemocnění a kvalitu života ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie či jinými léčebnými alternativami *pro kostní nádory dětského věku*?

P (Pacient, Problém)	Děti podstupující léčbu primárního, nebo recidivujícího onemocnění pro kostní nádory.
I (Intervence)	Salvage terapie protonovým paprskem; byly zvažovány všechny přístupy včetně monoterapie, použití jako „boost“ mechanismu při konvenčním ozařování a kombinované terapie s jinými léčebnými modalitami (např. chemoterapií, chirurgií).
C (Komparace)	Komparátory zahrnují další radiační alternativy (např. radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), stereotaktické radiační techniky a další druhy teleterapie a brachyterapie). Jiné léčebné alternativy specifické pro jednotlivé léčené stavy mohou zahrnovat chemoterapii, imunoterapii, chirurgické zákroky a další přístroje (např. laserovou terapii očních nádorů).
O (Výstupy)	<p><u>Primární klinické výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití / přežití bez nemoci • Celková úmrtnost (all-cause) a/nebo specifická úmrtnost (disease-related) • Regrese nádoru, lokální kontrola nemoci nebo recidiva nádoru • Incidence metastáz <p><u>Sekundární nebo nepřímé výstupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita reportovaná pacienty (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HrQoL), s použitím validovaných nástrojů • Nezbytnost následné terapie • Jiné výstupy specifické pro konkrétní podmínky • Nepřímá měření recidivy nádoru, např. biomarkery (PSA) <p><u>Výstupy týkající se bezpečnosti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicita léčby zahrnující systémové účinky (např. únava, erytém) a lokalizované toxické účinky specifické pro jednotlivé stavy • Riziko sekundární malignity v důsledku radiační expozice

Jelikož nebyly identifikovány žádné studie týkající se salvage terapie, které by splňovaly kritéria pro zařazení, a důkazy pro primární léčbu kostních nádorů u dětí nelze použít jako nepřímé důkazy, členové panelu se shodli, že pro *salvage terapii kostních nádorů* u pacientů dětského věku se **doporučení nebude formulovat**.

6.3 Shrnutí kapitoly Kostní nádory

- Z dostupných sérií případů existují pouze důkazy velmi nízké kvality k vyhodnocení účinnosti nebo bezpečnosti PBT u dětských pacientů s Ewingovým sarkomem či jinými kostními nádory.
- Nebyly identifikovány žádné srovnávací studie splňující kritéria pro zařazení, které by hodnotily salvage terapie a bezpečnost PBT v této populaci.
- Důkazy ze sérií případů mají velmi nízkou jistotu pro to, aby bylo možné vyvodit jednoznačné závěry o účinnosti nebo bezpečnosti PBT.

Informace pro pacienty

Radioterapie dětských onkologických pacientů je specializovanou součástí oboru radiační onkologie. Počty pacientů jsou nízké, v ČR přichází k radioterapii řádově 100–120 pacientů ročně. Podstata dětské radioterapie je založena na respektování odlišné etiologie a biologické povahy nádorů. U velmi malých dětí, mezi 0.–3. rokem, je respektována relativní kontraindikace radioterapie. Výjimku tvoří děti s diagnózou neuroblastomu, leukemie a urgentní stavy u nádorů jiné etiologie nereagující na systémovou léčbu.

Převažuje tedy snaha nahradit či oddálit léčbu zářením do méně zranitelného věku pomocí obdobně účinné léčby, nejčastěji intenzivními režimy chemoterapie. Současné léčebné možnosti umožňují vynechání radioterapie u dětí v indikacích, ve kterých dříve bylo ozařování nezbytné. Strmý ústup radioterapie je zaznamenán v léčbě agresivních typů non-Hodgkinských lymfomů, retinoblastomu a ALL. V jiných případech je radioterapie rezervována pouze pro pokročilá stadia nemoci či z důvodu přítomnosti prognosticky nepříznivých faktorů, např. v léčbě Hodgkinova lymfomu, Wilmsova tumoru či neuroblastomu.

Růstová frakce dětských nádorů je zpravidla vysoká, chování je agresivní s vysokým potenciálem k zakládání vzdálených metastáz. Obecně jsou tak dětské nádory považovány za vysoce radiosenzitivní. Jednotlivá dávka na frakci je tedy na základě radiobiologických poznatků modifikována na 1,5–1,8 Gy 1x denně. Při této frakcionaci lze rovněž očekávat nižší riziko vývoje pozdních změn ozářených tkání. V rámci prevence akutní a pozdní toxicity je u dětí vždy pečlivě zvažován rozsah ozařování. Redukci ozařovaných objemů umožňují v současné době techniky s využitím svazků s modulovanou intenzitou, stereotaktické metody ozařování, obrazem řízená radioterapie a protonová radioterapie. Rovněž úspěchy systémové léčby ovlivňují konečný rozsah ozařování. Tento přístup je patrný nejlépe v léčbě Hodgkinova lymfomu, kde rozsah ozařování vychází z odpovědi pacienta na podanou chemoterapii.

Celková léčba, indikace radioterapie a zakreslení cílových objemů pro jednotlivé diagnózy jsou ve většině případů vedeny podle mezinárodně uznávaných protokolů odborných společností pro dětskou onkologii – Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (SIOP) či nebo Children’s Oncology Group (COG).

Protonové ozáření může být v rámci léčebného protokolu zvoleno jako alternativa moderní radioterapie. Bohužel při absenci jasných důkazů o klinickém benefitu této technologie není možno jednoznačně stanovit jeho jednoznačnou roli. Případná implementace této technologie by tedy měla být součástí odborné diskuze v multidisciplinárním týmu.

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

S ohledem na absolutní počty pacientů s nádory dětského věku vyžadujících radioterapii jako součást léčebného protokolu a existenci pracoviště umožňujícího léčbu protonovým svazkem není pro praktickou aplikaci KDP nutná žádná změna personálního či materiálního vybavení.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Jelikož existuje v Seznamu zdravotních výkonů kód 43652 (Protonové ozáření mimo kraniospinální osu – 27 493 bodů) a 43653 (Protonové ozáření v kraniospinální ose – 39 276 bodů), není pro praktickou aplikaci KDP nutná žádná změna ve zdravotní politice.

Doporučení pro další výzkum

Vzhledem k nedostatku jednoznačných důkazů o benefitu protonové terapie je žádoucí, aby se i nadále Dětská onkologická centra podílela na výzkumu této problematiky.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sec. 892.5050 Medical charged-particle radiation therapy system. Published online 1988. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?ID=IYE.>
2. National Cancer Institute. Cancer Prevalence and Cost of Care Projections. Accessed August 24, 2021. <https://costprojections.cancer.gov/>
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
4. Washington State Health Care Authority. Proton beam therapy - re-review. Final evidence report. Published online April 15, 2019. <https://www.hca.wa.gov/assets/program/proton-beam-therapy-rr-final-report-20190418.pdf>
5. Barney CL, Brown AP, Grosshans DR, et al. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. *Neuro-Oncol.* 2014;16(2):303-309. doi:10.1093/neuonc/not155
6. Fang P, Shiraishi Y, Verma V, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther.* 2018;4(3):23-32. doi:10.14338/IJPT-17-00033.1
7. Gentile MS, Yeap BY, Paganetti H, et al. Brainstem Injury in Pediatric Patients With Posterior Fossa Tumors Treated With Proton Beam Therapy and Associated Dosimetric Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):719-729. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.026
8. Radiology (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of. Transarterial Chemoembolization (TACE). Radiologyinfo.org. Accessed August 24, 2021. <https://www.radiologyinfo.org/en/info/chemoembol>
9. 9. C for M and MS (CMS). Medicare Local Coverage Determination (LCD L35075) for Proton Beam Therapy. Published online 2018. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/lcd-details.aspx?lcdid=35075&ver=34&KeyWord=proton&KeyWordLookUp=Title&KeyWordSearchType=Exact&bc=CAAAAAAAAAA>
10. American Cancer Society. Evolution of Cancer Treatments: Radiation. Published 2014. Accessed August 24, 2021. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-radiation.html>
11. Dutz A, Agolli L, Baumann M, et al. Early and late side effects, dosimetric parameters and quality of life after proton beam therapy and IMRT for prostate cancer: a matched-pair analysis. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2019;58(6):916-925. doi:10.1080/0284186X.2019.1581373

12. Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):477-482. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.027
13. Chang JY, Zhang W, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase I/II prospective study of dose-escalated proton therapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2017;122(2):274-280. doi:10.1016/j.radonc.2016.10.022
14. Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, et al. Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):312-321. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.016
15. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J Psychoeduc Assess.* 2007;25(2):180-190. doi:10.1177/0734282906297199
16. Fukumitsu N, Okumura T, Takizawa D, et al. Proton beam therapy for metastatic liver tumors. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2015;117(2):322-327. doi:10.1016/j.radonc.2015.09.011
17. Cummings DE, Merriam GR. Growth hormone therapy in adults. *Annu Rev Med.* 2003;54:513-533. doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152147
18. Barry MJ, Fowler FJ, O’Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148(5):1549-1557; discussion 1564. doi:10.1016/s0022-5347(17)36966-5
19. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193-199. doi:10.7150/ijms.3635
20. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2016;120(1):48-55. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.022
21. Bronk JK, Guha-Thakurta N, Allen PK, Mahajan A, Grosshans DR, McGovern SL. Analysis of pseudoprogression after proton or photon therapy of 99 patients with low grade and anaplastic glioma. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;9:30-34. doi:10.1016/j.ctro.2018.01.002
22. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, DeLaney TF. Proton beam therapy. *Br J Cancer.* 2005;93(8):849-854. doi:10.1038/sj.bjc.6602754
23. Hadron therapy in children – an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers. Accessed August 24, 2021. <https://kce.fgov.be/en/publication/report/hadron-therapy-in-children-%E2%80%93-an-update-of-the-scientific-evidence-for-15-paediatr>

24. Washington State Health Care Authority. Proton beam therapy. Final evidence report. Published online 2014. [https://www.hca.wa.gov/assets/program/pbt_final_report_040114\[1\].pdf](https://www.hca.wa.gov/assets/program/pbt_final_report_040114[1].pdf)
25. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, et al. Superior Intellectual Outcomes After Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019b;38(5):454-461. doi:10.1200/JCO.19.01706
26. Ontario Health. Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: Recommendation. Published online 2021. <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-proton-beam-therapy-for-cancer-in-children-and-adults-en.pdf>
27. Ontario Health OHTAS. Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment. Published online 2021.
28. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Methodology for JBI umbrella reviews. *Fac Sci Med Health - Pap Part A*. Published online January 1, 2014:1-34.
29. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorených-kdp_v2.1.pdf
30. Schünemann H, Brozek J, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. Published online 2009.
31. Higgins J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Accessed August 24, 2021. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
32. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication. No. 10(14)-EHC063-EF. Published online January 2014. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/>
33. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
34. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
35. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
36. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-382. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.011

37. Cancer Statistics - National Cancer Institute. Published February 4, 2015. Accessed August 25, 2021. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
38. Bielamowicz K, Okcu MF, Sonabend R, et al. Hypothyroidism after craniospinal irradiation with proton or photon therapy in patients with medulloblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35(4):257-267. doi:10.1080/08880018.2018.1471111
39. Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, et al. Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma: multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):354-361. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.051
40. Schünemann HJ, Tugwell P, Reeves BC, et al. Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. *Res Synth Methods*. 2013;4(1):49-62. doi:10.1002/jrsm.1078
41. Berkman ND, Lohr KN, Ansari M, et al. Grading the Strength of a Body of Evidence When Assessing Health Care Interventions for the Effective Health Care Program of the Agency for Healthcare Research and Quality: An Update. In: *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. AHRQ Methods for Effective Health Care. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. Accessed August 25, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174881/>
42. GitHub. A collection of R functions supporting the text book Modern Epidemiology, Second Edition, by Kenneth J. Rothman and Sander Greenland. Published online 2017. <https://github.com/epijim/episheet>
43. College Station, TX. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 11. Published online 2009.
44. King G, Nielsen R. Why Propensity Scores Should Not Be Used for Matching. *Polit Anal*. 2019;27(4):435-454. doi:10.1017/pan.2019.11
45. Morgan RL, Thayer KA, Santesso N, et al. A risk of bias instrument for non-randomized studies of exposures: A users' guide to its application in the context of GRADE. *Environ Int*. 2019;122:168-184. doi:10.1016/j.envint.2018.11.004
46. Nayan M, Hamilton RJ, Juurlink DN, Finelli A, Kulkarni GS, Austin PC. Critical appraisal of the application of propensity score methods in the urology literature. *BJU Int*. 2017;120(6):873-880. doi:10.1111/bju.13930
47. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro-Oncol*. 2016b-06;18(6):881-887. doi:10.1093/neuonc/nov302
48. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control

and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016a-01-01;94(1):133-138. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.014

49. Gunther JR, Sato M, Chintagumpala M, et al. Imaging Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(1):54-63. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.05.018

50. Sato M, Gunther JR, Mahajan A, et al. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy. *Cancer.* 2017;123(13):2570-2578. doi:10.1002/cncr.30623

51. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, et al. Comparing Intelligence Quotient Change After Treatment With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(10):1043-1049. doi:10.1200/JCO.2015.62.1383

52. Kopecky AS, Khan AJ, Pan W, Drachtman R, Parikh RR. Outcomes and patterns of care in a nationwide cohort of pediatric medulloblastoma: Factors affecting proton therapy utilization. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(4):588-596. doi:10.1016/j.adro.2017.07.007

53. Paulino AC, Mahajan A, Ye R, et al. Ototoxicity and cochlear sparing in children with medulloblastoma: Proton vs. photon radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;128(1):128-132. doi:10.1016/j.radonc.2018.01.002

54. Song S, Park HJ, Yoon JH, et al. Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2014;53(9):1158-1164. doi:10.3109/0284186X.2014.887225

55. Kahalley LS, Douglas Ris M, Mahajan A, et al. Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric brain tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only. *Neuro-Oncol.* 2019a;21(6):809-818. doi:10.1093/neuonc/noz041

56. Giantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY, et al. Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):287-296. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.015

57. Kamran SC, Goldberg SI, Kuhlthau KA, et al. Quality of life in patients with proton-treated pediatric medulloblastoma: Results of a prospective assessment with 5-year follow-up. *Cancer.* 2018;124(16):3390-3400. doi:10.1002/cncr.31575

58. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):287-298. doi:10.1016/S1470-2045(15)00167-9

59. Sethi RV, Giantsoudi D, Raiford M, et al. Patterns of failure after proton therapy in medulloblastoma; linear energy transfer distributions and relative biological effectiveness associations for relapses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):655-663. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.239
60. Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, et al. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol.* 2016;128(1):137-145. doi:10.1007/s11060-016-2090-4
61. De B, Cahlon O, Sine K, Mah D, Hug EB, Wolden SL. Early Axial Growth Outcomes of Pediatric Patients Receiving Proton Craniospinal Irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(8):574-579. doi:10.1097/MPH.0000000000001242
62. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(5):1060-1068. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.053
63. Hall MD, Bradley JA, Rotondo RL, et al. Risk of Radiation Vasculopathy and Stroke in Pediatric Patients Treated With Proton Therapy for Brain and Skull Base Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):854-859. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.03.027
64. Indelicato DJ, Bradley JA, Sandler ES, et al. Clinical outcomes following proton therapy for children with central nervous system tumors referred overseas. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12). doi:10.1002/pbc.26654
65. Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al. Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2014;53(10):1298-1304. doi:10.3109/0284186X.2014.957414
66. Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL, et al. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2018;57(5):644-648. doi:10.1080/0284186X.2017.1413248
67. Jacola LM, Conklin HM, Scoggins MA, et al. Investigating the Role of Hypothalamic Tumor Involvement in Sleep and Cognitive Outcomes Among Children Treated for Craniopharyngioma. *J Pediatr Psychol.* 2016;41(6):610-622. doi:10.1093/jpepsy/jsw026
68. Kralik SF, Mereniuk TR, Grignon L, et al. Radiation-Induced Cerebral Microbleeds in Pediatric Patients With Brain Tumors Treated With Proton Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(5):1465-1471. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.07.2016
69. Kralik SF, Watson GA, Shih CS, Ho CY, Finke W, Buchsbaum J. Radiation-Induced Large Vessel Cerebral Vasculopathy in Pediatric Patients With Brain Tumors Treated With Proton Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):817-824. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.009
70. Kralik SF, Ho CY, Finke W, Buchsbaum JC, Haskins CP, Shih CS. Radiation Necrosis in Pediatric Patients with Brain Tumors Treated with Proton Radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(8):1572-1578. doi:10.3174/ajnr.A4333

71. Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro-Oncol.* 2013;15(11):1552-1559. doi:10.1093/neuonc/not121
72. Mokhtech M, Rotondo RL, Bradley JA, et al. Early outcomes and patterns of failure following proton therapy for nonmetastatic intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26997. doi:10.1002/pbc.26997
73. Park Y, Yu ES, Ha B, Park HJ, Kim JH, Kim JY. Neurocognitive and Psychological Functioning of Children with an Intracranial Germ Cell Tumor. *Cancer Res Treat.* 2017;49(4):960-969. doi:10.4143/crt.2016.204
74. Pulsifer MB, Duncanson H, Grieco J, et al. Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(2):391-398. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.069
75. Ventura LM, Grieco JA, Evans CL, et al. Executive functioning, academic skills, and quality of life in pediatric patients with brain tumors post-proton radiation therapy. *J Neurooncol.* 2018;137(1):119-126. doi:10.1007/s11060-017-2703-6
76. McGovern SL, Okcu MF, Munsell MF, et al. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1143-1152. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.08.354
77. Ray GL, Buchsbaum JC, McMullen KP, et al. Definitive treatment of leptomeningeal spinal metastases in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(11):1839-1841. doi:10.1002/pbc.24659
78. Weber DC, Ares C, Malyapa R, et al. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. *J Neurooncol.* 2015;121(2):389-397. doi:10.1007/s11060-014-1648-2
79. Bojaxhiu B, Ahlhelm F, Walser M, et al. Radiation Necrosis and White Matter Lesions in Pediatric Patients With Brain Tumors Treated With Pencil Beam Scanning Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(4):987-996. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.037
80. Bian SX, McAleer MF, Vats TS, Mahajan A, Grosshans DR. Pilocytic astrocytoma with leptomeningeal dissemination. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2013;29(3):441-450. doi:10.1007/s00381-012-1970-y
81. De Amorim Bernstein K, Sethi R, Trofimov A, et al. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):114-120. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.004

82. Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, et al. Proton versus photon radiation therapy for patients with high-risk neuroblastoma: the need for a customized approach. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1606-1611. doi:10.1002/pbc.24606
83. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):120-126. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.017
84. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013;8:142. doi:10.1186/1748-717X-8-142
85. Sabin ND, Merchant TE, Harreld JH, et al. Imaging changes in very young children with brain tumors treated with proton therapy and chemotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(2):446-450. doi:10.3174/ajnr.A3219
86. Suneja G, Poorvu PD, Hill-Kayser C, Lustig RA. Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1431-1436. doi:10.1002/pbc.24554
87. Hattangadi JA, Rombi B, Yock TI, et al. Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma: early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):1015-1022. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.035
88. Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, et al. Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(17):2079-2086. doi:10.1200/JCO.2011.37.0577
89. Amsbaugh MJ, Grosshans DR, McAleer MF, et al. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):1419-1424. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.034
90. MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):121-129. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.069
91. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, et al. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2011;6:58. doi:10.1186/1748-717X-6-58
92. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):979-986. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.065

93. Noël G, Habrand JL, Jauffret E, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2003;179(4):241-248. doi:10.1007/s00066-003-1065-5
94. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2002;178(1):10-17. doi:10.1007/s00066-002-0874-2
95. McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC, et al. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(2):455-460. doi:10.1016/s0360-3016(97)00079-5
96. Weber DC, Ares C, Albertini F, et al. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(10):1731-1736. doi:10.1002/pbc.25864
97. Grant SR, Grosshans DR, Bilton SD, et al. Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2015;116(2):309-315. doi:10.1016/j.radonc.2015.07.022
98. Lucas JT, Ladra MM, MacDonald SM, et al. Proton therapy for pediatric and adolescent esthesioneuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9):1523-1528. doi:10.1002/pbc.25494
99. Rassi MS, Hulou MM, Almefty K, et al. Pediatric Clival Chordoma: A Curable Disease that Conforms to Collins' Law. *Neurosurgery.* 2018;82(5):652-660. doi:10.1093/neuros/nyx254
100. Vogel J, Both S, Kirk M, et al. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(2). doi:10.1002/pbc.26858
101. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1142-1148. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.038
102. Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):635-642. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.048
103. Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, et al. Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj.* 2012;26(3):270-281. doi:10.3109/02699052.2011.648709
104. Oshiro Y, Sugahara S, Fukushima T, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma treated with proton beam therapy. Two case reports. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2011;50(3):470-473. doi:10.3109/0284186X.2010.509106

105. Gray ST, Chen YL, Lin DT. Efficacy of Proton Beam Therapy in the Treatment of Ewing's Sarcoma of the Paranasal Sinuses and Anterior Skull Base. *Skull Base Off J North Am Skull Base Soc Al.* 2009;19(6):409-416. doi:10.1055/s-0029-1220207
106. Winkfield KM, Linsenmeier C, Yock TI, et al. Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):716-721. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.010
107. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(3):672-675. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.043
108. Rutz HP, Weber DC, Goitein G, et al. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at paul scherrer institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):220-225. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.014
109. Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(7):811-818. doi:10.1097/01.pas.0000209828.39477.ab
110. Luu QT, Loredó LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J Sudbury Mass.* 2006;12(2):155-159.
111. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(4):1017-1024. doi:10.1016/s0360-3016(01)02725-0
112. Hug EB, Muentner MW, Adams JA, de Vries A, Rosenberg AE, Munzenrider JE. 3-D-conformal radiation therapy for pediatric giant cell tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2002;178(5):239-244. doi:10.1007/s00066-002-0931-x
113. Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efird J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(3):577-581. doi:10.1016/0360-3016(94)00395-2
114. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(9):2179-2184. doi:10.1093/annonc/mdx287
115. Wray J, Flampouri S, Slayton W, et al. Proton Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(9):1522-1526. doi:10.1002/pbc.26044

116. Agarwal A, Thaker NG, Tawk B, et al. The Evolution of Radiation Therapy for Retinoblastoma: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Int J Part Ther.* 2016;2(4):490-498. doi:10.14338/IJPT-15-00016.1
117. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014;120(1):126-133. doi:10.1002/cncr.28387
118. Mouw KW, Sethi RV, Yeap BY, et al. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(4):863-869. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.07.031
119. Petrovic A, Bergin C, Schalenbourg A, Goitein G, Zografos L. Proton therapy for uveal melanoma in 43 juvenile patients: long-term results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):898-904. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.032
120. Chang JW, Yu YS, Kim JY, et al. The clinical outcomes of proton beam radiation therapy for retinoblastomas that were resistant to chemotherapy and focal treatment. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2011;25(6):387-393. doi:10.3341/kjo.2011.25.6.387
121. Vavvas D, Kim I, Lane AM, Chaglassian A, Mukai S, Gragoudas E. Posterior uveal melanoma in young patients treated with proton beam therapy. *Retina Phila Pa.* 2010;30(8):1267-1271. doi:10.1097/IAE.0b013e3181cfdfad
122. Hug EB, Adams J, Fitzek M, De Vries A, Munzenrider JE. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):979-984. doi:10.1016/s0360-3016(00)00545-9
123. Ladra MM, Mandeville HC, Niemierko A, et al. Local failure in parameningeal rhabdomyosarcoma correlates with poor response to induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):358-367. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.049
124. Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(33):3762-3770. doi:10.1200/JCO.2014.56.1548
125. Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, et al. Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2016;120(1):163-168. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.013
126. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, et al. Preliminary results of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma: a multi-institutional study in Japan. *Cancer Med.* 2018;7(5):1870-1874. doi:10.1002/cam4.1464

127. Vern-Gross TZ, Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL. Patterns of Failure in Pediatric Rhabdomyosarcoma After Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(5):1070-1077. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.08.028
128. Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1367-1373. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989
129. Timmermann B, Schuck A, Niggli F, et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):497-504. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.053
130. Weber DC, Murray FR, Correia D, et al. Pencil beam scanned protons for the treatment of patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12). doi:10.1002/pbc.26688

Přílohy

Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících relevantních systematických review.

Příloha B: Kritický hodnotící nástroj pro systematická review upraveno dle (Aromataris et al., 2014).²⁸

Příloha C: Podrobné důkazy a charakteristika zahrnutých studií

Příloha D: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha A: Vyhledávací strategie vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, systematických review a HTA

Vyhledávání klinických doporučených postupů

Vyhledávání klinických doporučených postupů proběhlo v září 2019 v níže uvedených databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací za použití těchto klíčových slov: "proton therapy" OR "proton beam therapy" OR "proton radiation" OR "proton beam radiation therapy" OR "proton radiotherapy" OR "particle therapy" OR "particle radiotherapy" OR "particle beam radiation therapy" OR "particle beam therapy" OR "particle radiation therapy".

Name	website
Academy of Medicine of Malaysia	http://www.acadmed.org.my/index.cfm?menuid=67
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud	http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica
Bibliothèque médicale AF Lemanissier	http://www.bmlweb.org/nouveaute.html
BIGG international database of GRADE guidelines	http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/
British Columbia Guidelines	https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-

	professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D
Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)	http://www.chu-rouen.fr/cismef/
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://joulecma.ca/cpg/homepage
Domus medica Belgium	https://domusmedica.be/richtlijnen
Dynamed	https://www.dynamed.com/home/
ECRI Guideline Trust	https://guidelines.ecri.org/
Epistemonikos GRADE Guideline Repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/
Health Quality Ontario	https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org/guidelines/
MAGICapp	https://app.magicapp.org/app#/guidelines
Medscape	https://reference.medscape.com/features/guidelines
Migration Data Portal	https://migrationdataportal.org/
Ministry of Health New Zealand	https://www.health.govt.nz/publications
National Health and Medical Research Council, Australia	https://www.nhmrc.gov.au/health-advice
National Institute for Clinical Evidence (NICE)	https://www.nice.org.uk/guidance
National Patient Safety Office, Ireland	https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/
Nederland Huisartsen Genootschap	https://www.nhg.org/nhg-standaarden

Pan American Health Organization (PAHO)	https://www.paho.org/hq/index.php?lang=en
Registered Nurses Association of Ontario	http://www.rnao.org
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	https://www.sign.ac.uk/
Socialstyrelsen, Sweden	https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/
Sundhedsstyrelsen	https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR
Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin	https://www.kaypahoito.fi/suosituksset
Štandardné postupy v zdravotníctve	https://www.standardnepostupy.sk/nove-standardy/
The Canadian Task Force on Preventive Health Care	https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/
UnitedHealthcare	https://www.uhcprovider.com/en/policies-protocols/clinical-guidelines.html
Universidad Nacional de Colombia, Guías de Practica Clínica	https://unisalud.unal.edu.co/guias-practicas-clinica.html
WHO	https://www.who.int/publications/guidelines/en/ , https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/migration-and-health

Vyhledávání systematických review a HTA

Vyhledávání systematických review a HTA proběhlo v říjnu 2019 na níže uvedených webových stránkách organizací vytvářející HTA za použití těchto klíčových slov: "proton therapy" OR "proton beam therapy" OR "proton radiation" OR "proton beam radiation therapy" OR "proton radiotherapy" OR "particle therapy" OR "particle radiotherapy" OR "particle beam radiation therapy" OR "particle beam therapy" OR "particle radiation therapy".

Name	website
------	---------

Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/
Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)	http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/
Belgian Health Care Knowledge Centre	https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	http://www.cadth.ca/
Haute Autorité de Santé (HAS)	https://www.has-sante.fr/
Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS)	http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67
Norwegian Institute of Public Health (NIPH)	https://www.fhi.no/en/qk/HTA/
Washington State Health Care Authority	https://www.hca.wa.gov/about-hca/health-technology-assessment

Systematická review a HTA byla též identifikována vyhledáváním v databázi Epistemonikos, která indexuje systematická review a HTA získaná procházením těchto databází :Cochrane Database of Systematic Review, Pubmed, Embase, CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), PsycINFO, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), The Campbell Collaboration online library, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports and EPPI-Centre Evidence Library.

Epistemonikos

Vyhledávání proběhlo 3. října 2019 v 9:50 hod.

#	klíčová slova	počet výsledků
1	(title:"proton therapy") OR abstract:"proton therapy") OR (title:"proton beam therapy") OR abstract:"proton beam therapy") OR (title:"proton radiation") OR abstract:"proton radiation") OR (title:"proton beam radiation therapy") OR abstract:"proton beam	133

radiation therapy")) OR (title:("proton radiotherapy") OR abstract:("proton radiotherapy")) OR (title:("particle therapy") OR abstract:("particle therapy")) OR (title:("particle radiotherapy") OR abstract:("particle radiotherapy")) OR (title:("particle beam radiation therapy") OR abstract:("particle beam radiation therapy")) OR (title:("particle beam therapy") OR abstract:("particle beam therapy")) OR (title:("particle radiation therapy") OR abstract:("particle radiation therapy"))
--

Vyhledávací strategie pro aktualizaci HTA Proton Beam Therapy

(vyhledávání primárních studií pro období leden 2019–únor 2020)

MEDLINE(R) ALL <1946 to February 20, 2020> (Ovid)

Vyhledávání proběhlo 21. února 2020 v 14:50 hod.

#	klíčová slova	počet výsledků
1	exp Proton Therapy/	3502
2	hadrontherap*.mp.	143
3	protontherap*.mp.	119
4	particletherap*.mp.	0
5	(hadron? adj3 (therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*)).mp.	170
6	(proton? adj3 (therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*)).mp.	8361
7	(particle? adj3 (therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*)).mp.	4095
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	12017
9	protons/ or Radiotherapy, High-Energy/	38655
10	(therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*)).mp.	7898229
11	th.xs.	6924301

12	10 or 11	9635097
13	9 and 12	15806
14	8 or 13	25617
15	(proton? adj3 pump).mp.	18590
16	ion? channel?.mp.	73723
17	exp Proton Pumps/	46636
18	exp ion pumps/	179394
19	exp ion channels/	238025
20	exp Hydrogen-Ion Concentration/	303436
21	exp Proton Ionophores/	6789
22	protonation.mp.	9345
23	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	723625
24	14 not 23	22516
25	(sarcom* or chondrom* or chondrosarcom* or retinoblastom* or gliom* or ependymom* or craniopharyngiom* or pineoblastom* or medulloblastom* or lymphom* or germinoma* or meningioma* or PNET? or primitive neuroectodermal tumor?).mp.	456381
26	24 and 25	1823
27	exp animals/ not humans.sh.	4670680
28	26 not 27	1720
29	28	1720
30	limit 29 to yr="2019 -Current"	38

Embase (Elsevier)

Vyhledávání proběhlo 21. února 2020 v 15:05 hod.

#	klíčová slova	počet výsledků
1	'proton therapy'/exp	8023
2	hadrontherap*:ti,ab,kw	332
3	protontherap*:ti,ab,kw	212
4	particletherap*:ti,ab,kw	1
5	(hadron\$ NEAR/3 (therap* OR treatment\$ OR radiotherap* OR beam* OR minibeam* OR radiation* OR irradiation* OR 'radio therap*' OR chemoradiation* OR chemoradiotherap*)):ti,ab,kw	381
6	(proton\$ NEAR/3 (therap* OR treatment\$ OR radiotherap* OR beam* OR minibeam* OR radiation* OR irradiation* OR 'radio therap*' OR chemoradiation* OR chemoradiotherap*)):ti,ab,kw	16395
7	(particlesh NEAR/3 (therap* OR treatment\$ OR radiotherap* OR beam* OR minibeam* OR radiation* OR irradiation* OR 'radio therap*' OR chemoradiation* OR chemoradiotherap*)):ti,ab,kw	7357
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20672
9	'proton'/exp	42439
10	therap*:ti,ab,kw OR treatment\$:ti,ab,kw OR radiotherap*:ti,ab,kw OR beam*:ti,ab,kw OR minibeam*:ti,ab,kw OR radiation*:ti,ab,kw OR irradiation*:ti,ab,kw OR 'radio therap*':ti,ab,kw OR chemoradiation*:ti,ab,kw OR chemoradiotherap*:ti,ab,kw	8668202
11	#9 AND #10	10216
12	(proton\$ NEAR/3 pump):ti,ab,kw	28088
13	(ion\$ NEAR/3 channel\$):ti,ab,kw	53022
14	'proton pump'/exp OR 'ion pump'/exp OR 'ion channel'/exp OR 'proton ionophore'/exp	244449
15	protonation:ti,ab,kw	13403
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	294216
17	#8 OR #11	26472
18	#17 NOT #16	24275

19	[animals]/lim NOT [humans]/lim	5751383
20	sarcom*:ti,ab,kw OR chondrom*:ti,ab,kw OR chondrosarcom*:ti,ab,kw OR retinoblastom*:ti,ab,kw OR gliom*:ti,ab,kw OR ependymom*:ti,ab,kw OR craniopharyngiom*:ti,ab,kw OR pineoblastom*:ti,ab,kw OR medulloblastom*:ti,ab,kw OR lymphom*:ti,ab,kw OR germinom*:ti,ab,kw OR meningiom* OR pnet\$ OR primitive neuroectodermal tumor\$":ti,ab,kw	543125
21	#18 AND #20	2068
22	#21 NOT #19	2006
23	#22 AND [1-1-2019]/sd NOT [7-2-2020]/sd	288

Cochrane Library

Vyhledávání proběhlo 21. února 2020 v 15:20 hod.

#	klíčová slova	počet výsledků
1	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	45
2	hadrontherap*	1
3	protontherap*	4
4	particletherap*	0
5	(hadron? NEAR/3 (therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*))	2
6	(proton? NEAR/3 (therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*))	1460
7	(particle? NEAR/3 (therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*))	390
8	{OR #1-#7}	1816
9	MeSH descriptor: [Protons] this term only	112
10	MeSH descriptor: [Radiotherapy, High-Energy] this term only	299
11	#9 OR #10	409
12	therap* or treatment? or radiotherap* or beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*	1023375
13	#11 AND #12	359
14	#8 OR #13	2128
15	proton? NEAR/3 pump	4048
16	ion? NEAR/3 channel?	420
17	MeSH descriptor: [Proton Pumps] explode all trees	126
18	MeSH descriptor: [Ion Pumps] explode all trees	1372

19	MeSH descriptor: [Ion Channels] explode all trees	1281
20	MeSH descriptor: [Proton Ionophores] explode all trees	0
21	MeSH descriptor: [Hydrogen-Ion Concentration] explode all trees	3320
22	protonation	6
23	{OR #15-#22}	9992
24	#14 NOT #23	1176
25	sarcom* or chondrom* or chondrosarcom* or retinoblastom* or gliom* or ependymom* or craniopharyngiom* or pineoblastom* or medulloblastom* or lymphom* or germinom* or meningiom* or PNET? or primitive NEXT neuroectodermal NEXT tumor?	18501
26	#24 AND #25	103
27	#26 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Feb 2020	30

ClinicalTrials.gov

Vyhledávání proběhlo 21. února 2020 v 14:50 hod.

#	klíčová slova	počet výsledků
1	sarcoma OR chondroma OR chondrosarcoma OR retinoblastomas OR gliomas OR ependymoma OR craniopharyngioma OR pineoblastoma OR medulloblastoma OR lymphoma OR germinoma OR meningioma OR PNET OR neuroectodermal – field Condition or disease	
2	proton OR hadron OR particle – field Intervention/treatment	
3	From 01/01/2019 To 02/21/2021 – field First posted	
4	1 AND 2 AND 3	21

Příloha B: Kritický hodnotící nástroj pro systematická review upraveno dle (Aromataris et al., 2014)²⁸

MUDr. Lucia Kantorová, Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.

Washington State Health Care Authority. Proton beam therapy – re-review. Final evidence report. Published online April 15, 2019. <https://www.hca.wa.gov/assets/program/proton-beam-therapy-rr-final-report-20190418.pdf>.

	Kritéria	ano	ne	nejasné	N/A	komentář
1.	Je review otázka jasně a explicitně stanovena?	x				
2.	Byla kritéria pro zahrnutí vhodná (vhodně stanovená) pro review otázku?	x				
3.	Byla vhodná vyhledávací strategie?	x				
4.	Byly zdroje použité pro výzkum adekvátní?	x				
5.	Byla kritéria pro hodnocení studií vhodná?	x				
6.	Bylo kritické hodnocení provedeno dvěma nebo více nezávislými hodnotiteli?	x				
7.	Byly použity metody k minimalizaci chyb při extrakci dat?			x		Neuvedeno
8.	Byly metody použité ke kombinaci studií vhodné?	x				
9.	Byla zhodnocena pravděpodobnost publikační systematické chyby?	x				
10.	Byla doporučení pro politiku a/nebo pro praxi podpořena udanými (použitými) daty?				x	HTA analýza neobsahuje doporučení pro politiku a praxi ani závěr
11.	Byla specifická doporučení pro zaměření nového výzkumu vhodná?				x	Neuvedeno specificky, jen se opakovaně poukazuje na nedostatek studií

Celkové hodnocení	<input checked="" type="checkbox"/> Zahrnout	<input type="checkbox"/> Vyloučit
Komentář zahrnující důvody k vyloučení		

Příloha C: Podrobné důkazy a charakteristika zahrnutých studií týkající se nádorů mozku

Tabulka P1. Hodnocení rizika zkreslení (risk of bias) pro všechny srovnávací studie (efektivita i nežádoucí účinky) pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí 135

Tabulka P2. Charakteristika pacientů: srovnávací studie pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí..... 136

Tabulka P3. Výsledky srovnávacích studií pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí 139

Tabulka P4. Charakteristika studií, pacientů a výsledky studií pro série případů pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí..... 141

Tabulka P1. Hodnocení rizika zkreslení (risk of bias) pro všechny srovnávací studie (efektivita i nežádoucí účinky) pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí

	Bishop 2014	Eaton 2016a/2016b	Gunther 2015+	Kahalley 2016	Kahalley 2019a	Kahalley 2019b	Kopecky 2017	Paulino 2018‡	Sato 2017+	Song 2014	Biela-mowicz 2018‡
Design											
RCT											
Prospektivní kohortová		■			■						
Retrospektivní kohortová	■		■	■		■	■	■	■	■	■
Studie případů a kontrol											
Průřezová											
Série případů											
Randomizace	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Skrytá alokace	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Intention-to-treat	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nezávislé nebo zaslepené hodnocení	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Kompletní follow-up > 80 %	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
< 10 % rozdíl ve follow-up mezi skupinami	No	No	No	Unclear	Unclear	No	No	No	Unclear	Unclear	No
Kontrola zavedení	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Riziko zkreslení	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední	Střední

Zkratky: NA = Not applicable; Unclear = Nejasné; Yes = Ano; No = Ne

Tabulka P2. Charakteristika pacientů: srovnávací studie pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí

Studie	Počet pacientů	Intervence	Inclusion, Exclusion kritéria	Charakteristika	FU	Výsledky
Bishop 2014 Retrospektivní	52	PBT (n = 21): Medián dávky: 50,4 Gy [passive scatter] IMRT (n = 31): Medián dávky: 50,4 Gy Indikace: Definitivní: 13 % Adjuvantní: 44 % Salvage: 42 %	Inclusion: Kraniofaryngeom; Věk ≤ 18 let Léčení od 1996 do 2012 Exclusion: NR	PBT vs. IMRT Medián věku: 9,1 vs. 8,8 roku Chlapci: 43 % vs 45 % Velikost tumoru: 4,5 vs. 3,6 cm Symptomy <i>Bolesti hlavy:</i> 76 % vs. 48 %, p = 0,038 <i>Poruchy zraku:</i> 52 % vs. 81 %, p = 0,083 <i>Endokrinopatie:</i> 19 % vs. 39 % <i>Rozsah operace</i> p = 0,032 <i>Drenáž cysty, shunt:</i> 33 % vs. 61 % Subtotální resekce: 43 % vs. 35 % Makroskopicky radikální resekce 24 % vs. 3 % Počet operací • 1: 71 % vs. 55 % • 2: 19 % vs. 29 % • 3: 10 % vs. 13 % • 3: 0 % vs. 3 % Záměr radioterapie Adjuvantní: 38 % vs. 48 % Definitivní: 19 % vs. 10 % Salvage: 43 % vs. 42 %	PBT vs. IMRT 33,1 vs 106,1 (měs.) p < 0,001	OS CFFS NFFS Toxicita
Eaton 2016a/2016b Prospektivní	2016a: 88 2016b: 77	PBT (2016a, n = 45; 2016b, n = 40): Medián dávky: 23,4 Gy Dávka na primární tumor: 54–55,8 Gy [3D Conformal PBT] IMRT či 3DCRT (2016a, n = 43; 2016b, n = 37): Medián dávky: 23,4 Gy Dávka na primární tumor: 54–55,8 Gy	Inclusion: Meduloblastom - Věk > 3 let - Reziduální tumor < 1,5 cm ² - M0 dle MR a punkce likvoru Exclusion: NR	PBT vs. foton RT Medián věku: 6,2 vs. 8,2 p = 0,011 Chlapci: 56 % vs. 67 % Histologie konvenční: 76 % vs. 86 % anaplastický: 13 % vs. 7 % ostatní: 11 % vs. 3 % Reziduální tumor • < 1,5 cm ² : 11 % vs 2 % • GTR: 88,9 % vs. 97,7 % Chemoterapie: 100 % RT boost Lůžko tumoru: 62 % vs. 54 % Posterior fossa: 29 % vs. 27 % PF > TB: 9 % vs. 20 %	PBT vs. foton RT 2016a 74,4 vs. 84 měs. 2016b 69,9 vs. 84 měs. p = 0,01	OS RFS Toxicita
Gunther 2015 Retrospektivní	72	PBT (n = 37): Medián dávky: 57,2 Gy IMRT (n = 35): Medián dávky: 55,9 Gy	Inclusion: Nemetastatický ependyom Léčení od 2000 do 2013 Exclusion: Rr Radioterapie kránie v anamnéze	PBT vs. IMRT Medián věku: 31,4 vs. 73 měsíce p = 0,06 Chlapci: 59 % vs. 54 % Lokalizace tumoru: <i>Infratentoriálně:</i> 70 % vs. 60 % <i>Supratentoriálně:</i> 30 % vs. 40 % Histologie: <i>Anaplastický ependyom:</i> 84 % vs. 80 % <i>Ependyom:</i> 16 % vs. 20 % Rozsah resekce: GTR: 97 % vs. 80 % Subtotální: 3 % vs. 20 % Chemoterapie před RT: 14 % vs. 20 %; p = 0,54 Chemoterapie po RT:	PBT vs. IMRT 40,6 měs.	OS Toxicita

Sato 2017	79	PBT (n = 41): Medián dávky: 55,8 Gy IMRT (n = 38): Medián dávky: 54,0 Gy	Inclusion: nemetastatický ependymom Léčení od 2000 do 2013 (MD Anderson) Exclusion: NR	14 % vs. 0 %; p = 0,054 PBT vs. IMRT Medián věku: 2,5 vs. 5,7 let p = 0,001 Chlapci: 61 % vs. 55 % Histologie • Grade II: 20 % vs. 18 % • Grade III: 80 % vs. 82 % Lokalizace tumoru: <i>Infratentoriálně:</i> 76 % vs. 61 % GTR: 93 % vs. 76 %; p = 0,043 Chemoterapie před RT: 15 % vs. 24 %	PBT vs. IMRT 31,2 vs. 58,8 měs. p < 0,0001	OS PFS LRFS Mortalita Toxicita
Kahalley 2016	150	PBT (n = 90): Střední dávka: 54 Gy [Passive scatter 90 %, PBS 10 %] Foton RT (n = 60): Střední dávka: 54 Gy [3D-CRT 8,3 %, IMRT 45 %, 3DCRT+IMRT 46,7 %]	Inclusion: Pacienti s mozkovými tumory Léčení od 2007 do 2012 Věk ≤ 18 let Exclusion: HG gliomy Atypické teratomy Rhabdoidní tumory	PBT vs. IMRT Průměrný věk: 9,2 vs. 8,1 let Chlapci: 60 % vs. 55 % Histologie, p = 0,002 <i>Gliom:</i> 22 % vs. 13 % <i>Meduloblastom/PNET:</i> 38 % vs. 47 % <i>Ependymom:</i> 4 % vs. 22 % <i>Germ cell tumor:</i> 19 % vs. 5 % <i>Ostatní:</i> 17 % vs. 7 % Lokalizace tumoru: <i>Infratentoriálně:</i> 40 % vs. 54 % <i>Supratentoriálně:</i> 60 % vs. 46 % CSI: 57 % vs. 52 % Kraniotomie: 87 % vs. 97 %, p = 0,46 VP shunt: 30 % vs. 50 %, p = 0,01 KP skoré ≤ 80: 39 % vs. 58 %; p = 0,03	PBT vs. Photon RT 32,4 vs. 64,8 měs. p < 0,001	Změna IQ skóre za rok
Kopecky 2017	1300	PBT (n = 117) IMRT (n = 157) 2D/3D CRT (n = 1003) Medián dávky: 54 Gy	Inclusion: Věk < 19 let meduloblastom léčení RT i CHT Exclusion: diagnóza po roce 2009	PBT vs. IMRT vs. 2D/3D CRT Střední dávka: 8.4 let Chlapci: 55 % vs. 67 % vs. 66 % Charlson-Deyo Comorbidity score • 0: 97 % vs. 94 % vs. 95 % • 1: 2 % vs. 5 % vs. 3 % • 2: 1 % vs. 1 % vs. 2 % Histologie Konvenční: 86 % vs. 84 % vs. 85 % Desmoplastický: 9 % vs. 10 % vs. 9 % Velkobuněčný: 6 % vs. 6 % vs. 6 % Chemoterapie: 100 %	54 měs.	OS
Paulino 2018	84	PBT (n = 38): Dávka: 54–55,8 Gy [passively scattered PBT] Foton RT (n = 46): Dávka: 54–55,8 Gy [3DCRT + IMRT boost]	Inclusion: medulloblastoma RT + Pt- based CHT Exclusion: NR	PBT vs. Photon RT Medián věku: 7,6 vs. 9,0 let Chlapci: 74 % vs. 70 % Kategorie rizika • Standard: 63 % vs. 74 % • High: 37 % vs. 26 % Shunt: 34 % vs. 52 % RT boost • Posterior fossa: 0 % vs. 13 % • Posterior fossa + lůžko tumoru: 0 % vs. 63 % • Lůžko tumoru: 100 % vs. 24 % Chemoterapie: 100 %	PBT vs. Foton RT 55,5 vs. 65,5 měs.	Toxicita
Song 2014	43	PBT CSI (n = 30): Střední CSI dávka: 29,4 Gy Střední celková dávka: 51,8 Gy Photon RT CSI (n = 13): Střední CSI	Inclusion: Věk < 18 let Mozkový tumor Léčení od 2003 do 2012 Exclusion:	PBT CSI vs. Foton RT CSI Medián věku: 10 vs. 11 let Chlapci: 53 % vs. 62 % Histologie <i>Meduloblastom:</i> 30 % vs. 31 % <i>Mixed germ cell:</i> 17 % vs. 23 % <i>Germinom:</i> 20 % vs. 8 %	22 měs.	Toxicitas

		dávka: 32,1 Gy Střední celková dávka: 53,2 Gy	Konkomitanti CHRT Kombinace PBT a fotonové terapie	<i>Non-germinom germ cell:</i> 10 % vs. 8 % <i>Ostatní:</i> 20 % vs. 15 % Kurativní záměr léčby: 73 % vs. 69 % Chemoterapie v anamnéze: 87 % vs. 77 %		
Bielamowicz 2018 Retrospektivní	95	PBT (n = 41) (Passive Scatter) Střední dávka: 55,3 Gy Foton RT (n = 54) (3DCRT CSI IMRT boost) Střední dávka: 55,4 Gy	Inclusion: Resekce+RT+CHT Laboratorní výsledky funkce štítné žlázy před a po léčbě Exclusion: Bez laboratorních výsledků funkce štítné žlázy před a po léčbě	PBT vs. Photon Medián věku: 8,2 vs. 7 let Chlapci: 75,9 % vs. 68,3 % Histologie: Meduloblastom Chemoterapie: 100 % Resekce tumoru: 100 % Risk Level: - Standard: 61 % vs. 75,9 % - High: 39 % vs. 24,1 %	56,4 vs. 121,2 měs. p < 0,0001	Mortalita Toxicita
Kahalley 2019a Prospektivní Comparative	93	PBT (n = 53) - PBT CSI (n = 22) Medián dávky: 54 Gy - PBT lokální RT (n = 31) Medián dávky: 50,4 Gy p = 0,002] Chirurgie (n = 40)	Inclusion PBT (1) mozkový tumor (2) věk 3–18 let (3) RT kráňa Inclusion chirurgie: (1) mozkový tumor (2) věk 3–18 let (3) RT kráňa Exclusion: Brain stem tumor, HG gliom, atypický teratoidní či rhabdoidní tumor	PBT CSI vs. PBT lokální vs. Chirurgie Věk: 10 vs. 8,4 vs. 9,3 let Chlapci: 59,1 % vs. 45,2 % vs. 52,5 % Histologie <i>Gliom:</i> 4,5 % vs. 51,6 % vs. 80 % <i>Meduloblastom/PNET:</i> 77,3 % vs. 3,2 % vs. 0 % <i>Ependymom:</i> 0 % vs. 19,4 % vs. 0 % <i>Germ Cell:</i> 13,6 % vs. 9,7 % vs. 0 % <i>Kraniofaryngeom:</i> 0 vs 12,9 vs. 10 % <i>Ostatní:</i> 4,5 % vs. 3,2 % vs. 10 % p < 0,001 Lokalizace tumoru: <i>Infratentoriálně:</i> 72,7 % vs. 32,3 % vs. 25 % <i>Supratentoriálně:</i> 27,3 % vs. 67,7 % vs 75 % p = 0,001 Medián velikost tumoru: 4,3 vs. 4,0 vs. 4,6 VP shunt: 0 % vs. 29 % vs. 10 %, p = 0,007 Posterior Fossa Syndrom: 40,9 % vs. 3,2 % vs. 7,5 %, p = 0,0004	Median FU: NR	FSIQ
Kahalley (2019b) Retrospektivní	79	PBT (n = 37) Medián CSI dávky: 23,4 Gy Medián celkové dávky: 54 Gy Foton RT (n = 42) Medián CSI dávky: 23,4 Gy Medián celkové dávky: 55,8 Gy CSI dávka p = 0,248; Celková dávka p < 0,001]	Inclusion Meduloblastoma, Věk ≤ 18 let Léčení od 2007 do 2018 (dle SJMB03 či SJMB12) Exclusion nespecifikována	PBT vs. RT Průměrný věk: 8,9 vs. 8,4 let Chlapci: 70,3 % vs. 64,3 % VP shunt: 32,4 % vs. 14,3 % p = 0,055 Posterior Fossa Syndrom: 51,4 % vs. 31,0 %, p = 0,065 High Risk: 35,1 % vs. 21,4 % p = 0,175 Recidiva: 13,5 % vs. 14,3 % p = 0,921 Boost lem 0,5 cm: 37,8 % vs. 0,0 %; Boost lem 1 cm: 62,2 % vs. 100,0 %, p < 0,01 Baseline skóre: Průměrné IQ: 94,1 vs. 92,1, p = 701 Mean Verbal reasoning: 92,4 vs. 94,8, p = 538 Mean Perceptual reasoning: 93,3 vs. 91,8, p = 781 Mean Working memory: 97,1 vs. 98,0, p = 855 Mean Processing speed: 83,3 vs. 89,3, p = 231	PBT vs. RT 3,7 vs. 4,8 let p=0,094	Global IQ (Wechsler/ Stanford-Binet Full Scale IQ score; Woodcock-Johnson General Intellectual Ability score) Verbal reasoning Perceptual reasoning (Wechsler scales only) Working memory Processing speed

Tabulka P3. Výsledky srovnávacích studií pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí

Studie	Primární výsledky	Sekundární výsledky	Toxicita
<p>Bishop 2014</p> <p>PBT (n = 21) vs. IMRT (n = 31)</p> <p>Retrospektivní</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>3y OS 94,1 % vs. 96,8 % p = 0,742</p> <p>Mortalita: 7,7 % (4/52); Progrese cysty: 1,9 % Treatment-related: 5,8 %</p> <p>3y CFFS 67,0 % vs. 76,8 % p = 0,994</p> <p>3y NFFS 91,7 % vs. 96,4 % p = 0,546</p> <p><i>RT záměr (salvage vs. definitivní či adjuvantní)</i> 3y OS, CFFS, NFFS (p = 0,294 OS, p = 0,412 CFFS, p = 0,951 NFFS)</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>Časný růst cysty (do 3 měs. od RT): 19 % vs. 42 %; p = 0,082</p> <p>Pozdní růst cysty (po 3 měs. od RT): 19 % vs 32 %; p = 0,353</p> <p>Vyžadující intervenci: 14 % vs. 10 %</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>Toxicity Grading Criteria: NR</p> <p>Pozdní toxicita</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaskulární: 10 % vs. 10 %; p = 1,00 Zrak: 5 % vs. 13 %; p = 0,637 Hypothalamická obezita: 19 % vs. 29 %; p = 0,532 Endokrinopatie: 76 % vs. 77 %; p = 1,00 Panhypopituitarismus: 33 % vs. 55 %; p = 0,162 Ostatní: 43 % vs. 23 %; p = 0,139 <p>Vaskulární toxicita (dle zobrazovacích vyšetření) 9,5 % vs 9,7 %; p = 1,0</p> <p>U 22 pacientů absolvujících salvage RT byla pozorována signifikantně vyšší morbidita vztahena k poruše zraku (p = 0,017) a endokrinní dysfunkci (p = 0,024) a vyšší výskyt panhypopituitarismu (p = 0,023) ve srovnání s pacienty absolvujícími definitivní či adjuvantní RT.</p>
<p>Eaton 2016a/2016b</p> <p>Eaton 2016a PBT (n = 45) vs. foton RT (n = 43)</p> <p>Eaton 2016b population (Endokrinní abnormality*) PBT (n = 40) vs. foton RT (n = 37)</p> <p>Prospektivní</p>	<p>PBT vs. foton RT</p> <p>6y OS 82,0 % vs 87,6 %; p = 0,285; adj. HR† 2.17 (0,66–7,16); p = 0,201</p> <p>6y Recurrence-free survival 78,8 % vs 76,5 % p = 0,948; adj. HR† 1,31 (0,5–3,41); p = 0,584</p> <p>Relaps nemoci: 22,2 % vs. 23,3 %</p> <ul style="list-style-type: none"> Leptomeningeálně 50 % (5/45) vs. 50 % (5/43) Izolovaně mícha: 20 % (2/45) vs. 30 % (3/43) Fossa Posterior: 10 % (1/45) vs. 20 % (2/43) Izolovaně mozek: 10 % (1/45) vs. 0 % (0/43) PF + Spine: 10 % (1/45) vs. 0 % (0/43) 	<p>NR</p>	<p>PBT vs. foton RT</p> <p>Sekundární malignita: 0 % (0/45) vs. 7 % (3/43) (anaplastický astrocytom ve 13 letech, intrakraniální desmoidní nádor ve 4 letech, tumor štítné žlázy ve 13 letech)</p> <p>Pozdní endokrinopatie (Eaton 2016b) Univariální analýza</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypothyroidismus: 22,5 % (9/40) vs 64,9 % (24/37); p < 0,001 Porucha růstového hormonu: 52,5 % (21/40) vs. 56,76 % (21/37); p = 0,708 -substituce: 85,7 % (18/21) vs. 76,2 % (16/21), p = 0,697 Insuficience nadledviny: 5 % (2/40) vs. 8,11 % (3/37); p = 0,667 Insuficience pohlavních hormonů: 2,5 % (1/40) vs. 18,92 % (7/37); p = 0,025 Předčasná puberta: 17,5 % (7/40) vs. 16,22 % (6/37); p = 0,881 Hormonální substituce: 55 % (22/40) vs. 78,38 % (29/37); p = 0,03 Odhylka výšky [n = 36 vs. 23]: -1,19 vs. -2; p = 0,02 <p>Multivariální analýza, PBT vs. Foton:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypothyroidismus; p < 0,001 Insuficience pohlavních hormonů; p = 0,013 Hormonální substituce; p = 0,047 Odhylka výšky; p = 0,008 Porucha růstového hormonu; p = 0,728
<p>Gunther 2015</p> <p>PBT (n=37) vs. IMRT (n=35)</p> <p>Retrospektivní</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>4y OS 87,5 % vs. 78,8 % p = 0,21</p> <p>4y DSS 90 % vs. 78,8 % p = 0,10</p>	<p>NR</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>Prokázané změny na MR</p> <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 43,2 % (16/37) vs. 17,1 % (6/35) Grade 1: 16,2 % (6/37) vs. 2,9 % (1/35) Grade 2: 10,8 % (4/37) vs. 14,3 % (5/35) Grade 3: 10,8 % (4/37) vs. 0 % (0/35) Grade 4: 5,4 % (2/37) vs. 0 % (0/35) Symptomatikét: 10,8 % (4/37) vs 8,6 % (3/35) <p>Pravděpodobnost změny na MR, PBT vs. IMRT: Univariální analýza: OR 3,68 (95 % CI, 1,23–10,99); p = 0,019 Multivariální analýza: adj. OR 3.89 (95 % CI, 1,20–12,61); p = 0,024</p>
<p>Sato 2017</p> <p>PBT (n=41) vs. IMRT (n=38)</p> <p>Retrospektivní</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>OS 3y OS: 97 % vs. 81 % p = 0,08</p> <p>PFS (95 % CI) 3y PFS: 82 % vs. 60 % p = 0,0307</p> <p>LRFS 3years: 88 % vs. 65 %</p> <p>Relaps nemoci: 17 % (7/41) vs. 55 % (21/38), p = 0,005</p>	<p>NR</p>	<p>PBT vs. IMRT</p> <p>Toxicity Grading Criteria: NR</p> <p>Toxicita</p> <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 7,3 % (3/41) vs. 13,2 % (5/38) Postradiační nekroza: 7,3 % (3/41) vs. 7,9 % (3/38) CMP: 0 % (0/41) vs. 2,6 % (1/38) Kavernom: 0 % (0/41) vs. 2,6 % (1/38)

	<ul style="list-style-type: none"> Lokálně: 86 % vs. 86 % <p>Disease-related mortality 4,9 % (2/41) vs. 31,6 % (12/38)</p>		
<p>Kahalley 2016</p> <p>PBT (n = 90) vs. Photon RT⁵ (n = 60)</p> <p>Retrospektivní</p>	NR	NR	<p>PBT vs. Photon RT</p> <p>Změna IQ skóre</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Celkem</i>: -0,7, p = 0,13 vs. -1,1, p = 0,004; p (pro rozdíl mezi PBT and foton RT) = 0,51 <ul style="list-style-type: none"> IQ bylo signifikantně vyšší u PBT vs. Foton RT o 8,7 bodu, p = 0,01 <i>CSI patients (n = 69)</i>: -0,8, p = 0,20 vs. -0,9, p = 0,06; p (pro rozdíl mezi PBT and foton RT) = 0,89 <ul style="list-style-type: none"> IQ bylo signifikantně vyšší u PBT vs. Foton RT o 12,5 bodu, p = 0,004 <i>Lokální RT (n = 69)</i>: -0,6, p = 0,40 vs. -1,6, p = 0,03; p (pro rozdíl mezi PBT and foton RT) = 0,34
<p>Kopecky 2017</p> <p>PBT (n = 117) vs. IMRT (n = 157) vs. 2D/3D CRT (n = 1003)</p> <p>Retrospektivní</p>	<p>PBT vs. IMRT vs. 2D/3D CRT</p> <p>5y OS: 79 %</p> <p><i>Univariální analýza OS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 2D/3D CRT (referent): HR 1,00 PBT: HR 0,99 (95 % CI 0,41 to 2,4); p = 0,98 IMRT: HR 0,82 (95 % CI 0,46 to 1,48); p = 0,52 	NR	NR
<p>Paulino 2018</p> <p>PBT (passively scattered) (n = 38) vs. Foton RT (n = 46)</p> <p>Retrospektivní</p>	NR	NR	<p>PBT (passively scattered) vs. Foton RT</p> <p>CTCAE criteria (v 3.0)</p> <p>Ztráta sluchu</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 0: 34,2 % (13/38) vs. 21,7 % (10/46) Grade 1: 21,1 % (8/38) vs. 39,1 % (18/46) Grade 2: 15,8 % (6/38) vs. 10,9 % (5/46) Grade 3: 26,3 % (10/38) vs. 21,7 % (10/46) Grade 4: 2,6 % (1/38) vs. 6,5 % (3/46) Grade 3 + 4: 29,9 % (11/38) vs. 28,3 % (13/46), p = 1,0 <p>Kumulativní incidence ototoxicity Grade 3 + 4</p> <p>Levé ucho: p = 0,917</p> <ul style="list-style-type: none"> 3y: 11,5 % vs. 16,4 % 5y: 22,6 % vs. 25,9 % <p>Pravé ucho: p = 0,623</p> <ul style="list-style-type: none"> 3y: 14,2 % vs. 11,6 % 5y: 29,7 % vs. 21,3 %
<p>Song 2014</p> <p>PBT CSI (n = 30) vs. Photon RT CSI (n = 13)</p> <p>Retrospektivní</p>	NR	NR	<p>PBT CSI vs. Foton RT CSI</p> <p>Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4</p> <p>Akutní toxicita</p> <p><i>Hematologická</i></p> <p>Leukopenie: p = 0,069</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 3: 57 % (14/30) vs. 46 % (6/13) Grade 4: 7 % (2/30) vs. 31 % (4/13) <p>Podání Granulocyte colony-stimulating factor: 40 % (12/30) vs. 31 % (4/13); p = 0,655</p> <p>Anémie</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 3: 0 % (0/30) vs. 15 % (2/13); p = 0,493 Grade 4: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Tranfuze krvinek: 50 % (15/30) vs. 39 % (5/13); p = 0,486</p> <p>Trombocytopenie: p = 0,012</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 3: 20 % (6/30) vs. 31 % (4/13) Grade 4: 3 % (1/30) vs. 23 % (3/13) <p>Transfuze destiček</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 17 % (5/30) vs. 46 % (6/13); p = 0,042 <p><i>Nehematologická</i></p> <p>Nauzea</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 33 % (10/30) vs. 46 % (6/13); p = 0,424 Grade ≥ 3: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Dysfágie</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 or 2: 47 % (14/30) vs. 15 % (2/13); p = 0,086 Grade ≥ 3: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Anorexie: p = 1,00</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 33 % (10/30) vs. 31 % (4/13) Grade 3: 3 % (1/30) vs. 0 % (0/13) <p>Kožní</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 37 % (11/30) vs. 31 % (4/13); p = 1,00 Grade ≥ 3: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Zvracení: p = 1,00</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 27 % (8/30) vs. 31 % (4/13) Grade 3: 3 % (1/30) vs. 0 % (0/13) <p>Neurologická</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 13 % (4/30) vs. 23 % (3/13) Grade ≥ 3: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Průjem: p = 0,023</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 0 % (0/30) vs. 15 % (2/13) Grade 3: 0 % (0/30) vs. 8 % (1/13) <p>Oční</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 7 % (2/30) vs. 8 % (1/13); p = 1,00 Grade ≥ 3: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Kašel</p>

			<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 + 2: 7 % (2/30) vs. 8 % (1/13); p = 1,00 Grade ≥ 3: 0 % (0/30) vs. 0 % (0/13) <p>Hematologická toxicita v čase od zahájení CSI do 1 měsíce po ukončení RT</p> <ul style="list-style-type: none"> Bílé krvinky: $-0,57 \pm 2,22$ vs. $-2,61 \pm 2,27$; p = 0,009 Hemoglobin (g/dl): $-0,57 \pm 1,48$ vs. $-1,16 \pm 2,06$; p = 0,115 Destičky (x10⁵cells/μl): $-0,68 \pm 0,72$ vs. $-2,74 \pm 2,28$; p = 0,007
Bielamowicz 2018 PBT (n = 41) vs. Foton RT (n = 54) Retrospektivní	PBT vs. Foton Disease-related Mortality Celkem: 11,6 % (11/95)	NR	<p>PBT vs. Foton Hypothyreoidismus [PBT reference]</p> <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 19,5 % (8/41) vs. 46,3 % (25/54); HR 1,85 (95 % CI, 0,8 to 4,2), p = 0,14 Primární: 7,3 % (3/41) vs. 20,4 % (12/54); HR 2,1 (95 % CI, 0,6 to 7,7), p = 0,27 Centrální: 9,8 % (4/41) vs. 24 % (13/54); HR 2,16 (95 % CI 0,7 to 6,6), p = 0,18 <p>5leté přežití bez hypothyreoidismu** 76 % (60 % to 87 %) vs. 59 % (44 % to 71 %)</p>
Kahalley 2019a PBT CSI (n = 22) vs. PBT Lokálně (n = 31) vs. Chirurgie (n = 40) Prospektivní	NR	NR	<p>PBT CSI vs. PBT Lokální vs. Chirurgie</p> <p>FSIQ per year ††:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBT CSI vs. PBT Lokální: -2,9 (-4,7 do -1,1), p = 0,003 PBT CSI vs. Chirurgie: -2,1 (-3,8 do -0,3), p = 0,020 PBT Lokální vs. Chirurgie: 0,8 (-0,8 do 2,4), p = 0,302 <p>Verbal Comprehension Index per year ††:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBT CSI vs. PBT Lokální: -1,0 (95 % CI -2,9 do 0,9), p = 0,316 PBT CSI vs. Chirurgie: -1,0 (95 % CI -2,8 do 0,8), p = 0,274 PBT Lokální vs. Chirurgie: 0,0 (95 % CI -1,7 do 1,6), p = 0,963 <p>Perceptual Reasoning Index per year ††:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBT CSI vs. PBT Lokální: -1,1 (95 % CI -3,6 do 1,5), p = 0,399 PBT CSI vs. Chirurgie: -0,7 (95 % CI -3,1 do 1,8), p = 0,591 PBT Lokální vs. Chirurgie: 0,4 (95 % CI -1,8 do 2,6), p = 0,699 <p>Working Memory Index per year (beta coefficients, 95 % CI) ††:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBT CSI vs. PBT Lokální: -1,4 (95 % CI -3,7 do 0,8), p = 0,205 PBT CSI vs. Chirurgie: -1,5 (95 % CI -3,6 do 0,7), p = 0,177 PBT Lokální vs. Chirurgie: 0,0 (95 % CI -2,0 do 1,9), p = 0,973 <p>Perceptual Reasoning Index per year ††:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBT CSI vs. PBT Lokální: -3,3 (95 % CI -5,6 do -1,1), p = 0,005 PBT CSI vs. Chirurgie: -2,6 (95 % CI -4,7 do -0,5), p = 0,019 PBT Lokální vs. Chirurgie: 0,7 (95 % CI -1,2 do 2,7), p = 0,450
Kahalley 2019b PBT (n = 37) vs. Photon RT (n = 42) Retrospektivní	NR	NR	<p>PBT vs. Foton RT</p> <p>Global IQ overall mean 95,7 vs. 88,1, p = 0,084</p> <p>Verbal reasoning Obě skupiny 94,5, p = NR</p> <p>Perceptual reasoning 99,8 vs. 86,0, p < 0,01</p> <p>Working memory 96,9 vs. 91,3, p = 0,112</p> <p>Processing speed Obě skupiny 77,3, p = NR</p>

Zkratky: OR = odds ratio; RoB = Risk of Bias; RT = Radiation Therapy

Tabulka P4. Charakteristika studií, pacientů a výsledky studií pro série případů pro nádory mozku, míchy a paraspinální nádory u dětí

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Giantsoudi 2016 Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (meduloblastom) Indikace: Kurativní záměr	N = 111 Medián věku: 7 let Chlapci: 59 % Histologie: Konvenční 73 %; Anaplastický 16 %; Desmoplastický 9 %; Nodulární, 1 % Risk: High, 32 %; Standard, 68 %	PBT CSI (passively scattered) + involved field (n = 69) či posterior fossa boost (n = 42) Dávka: 18–36 Gy Boost: 50,4–59,4 Gy	Medián: 50,4 měs	NR	Toxicity Grading Criteria: NR CNS toxicita: 3,6 % (4/111) • Grade 3: 50 % (2/4) • Grade 4: 25 % (1/4) • Grade 2: 25 % (1/4) Pacienti s grafickými změnami bez symptomů: 5,6 % (6/107) 5y kumulativní CNS toxicita: • grade 2 to 4: 3,6 % • grade 3+: 2,7 % 5y kumulativní toxicita mozkového kmene: 2,7 %
Kamran 2018 RoB: High	Diagnosis: Dětské mozkové tumory (meduloblastom) 93,1 %	N = 116 Medián věku: 7,6 let Chlapci: 55 %	PBT: NR Median PBT Dose (Range): NR	Medián 60 měs.	Primární výsledky NR Sekundární výsledky PedsQoL Total Core Score:	NR

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Prospektivní	PNET, 6,9 % Indikace: Kurativní záměr	Posterior fossa syndrom: 30 % (30/116) Risk: High, 66 %; Standard, 34 %			<ul style="list-style-type: none"> Child Report: průměrný vzestup o 1,8 bodu za rok z průměrné bazální hodnoty 65,9 Parent-Proxy Report: průměrný vzestup o 2 body za rok z průměrné bazální hodnoty 59,1 <p>PedsQoL Physical Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> Child report: průměrný vzestup o 3,3 bodu za rok z průměrné bazální hodnoty 58,2 Parent-proxy report: průměrný vzestup o 4 body za rok z průměrné bazální hodnoty 49,9 <p>Psychosocial Score</p> <ul style="list-style-type: none"> Child report: průměrný vzestup o 0,9 bodu za rok z průměrné bazální hodnoty 70,8 Parent-proxy report: průměrný vzestup o 0,8 bodu za rok z průměrné bazální hodnoty 65,8 	
Yock 2016 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (meduloblastom) Indikace: Kurativní záměr	N = 59 Medián věku: 6,6 let Chlapci: 56 % Histologie: Konvenční 76 %; Anaplastický 14 %; Desmoplastický či nodulární 10 %; Nodulární, 1 % Risk: High, 24 %; Intermediate, 10 % Standard, 66 %	PBT: NR Medián celkové dávky: NR Shunt, 20 % (12/59); Resekce 98 % Neoadjuvantní Chemoterapie, 100 % Konkomitanti chemoterapie, 88,1 %	Medián : 84 měs.	<p>Primární výsledky</p> <p>OS 5y OS: 83 % 7y OS: 81 %</p> <p>PFS 5y PFS: 80 % 7y PFS: 75 %</p> <p>Mortalita Disease-related: 20,3 % Celkově: 22 %</p> <p>Sekundární výsledky: NR</p>	<p>Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.3.0 <i>Pediatric Oncology Group</i> <i>ototoxicity scale (0–4)</i></p> <p>Kumulativní incidence ototoxicity (n = 45 pacientů)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3y: 12 % • 5y: 16 % <p>Ztráta sluchu Grade 3–4 (n = 45): Celkem: 15,6 % Obě uši: 9 % Jedno ucho: 6,7 %</p> <p>Kumulativní incidence hormonální insuficience:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3y: 27 % • 5y: 55 % • 7y: 63 % <p>Kumulativní incidence insuficience růstového hormonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3y: 22 % • 5y: 46 % • 7y: 55 % <p>Kumulativní incidence insuficience hormonů štítné žlázy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3y: 12 % • 5y: 21 % • 7y: 26 % <p>Kumulativní incidence insuficience kůry nadledvin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3y: 5 % • 5y: 9 % • 7y: 9 % <p>Kumulativní incidence insuficience pohlavních hormonů:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3y: 3 % • 5y: 3 % • 7y: 3 % <p>Akutní toxicita (n = 59)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkem -Grade 1: NR -Grade 2: 190 událostí/59 pac -Grade 3: 55 událostí/39 pac -Grade 4: 12 událostí/12 pac • Alopecie -Grade 2: 100 % (59/59) • Únava -Grade 1: 37 % (22/59) -Grade 2: 31 % (18/59) -Grade 3: 8 % (5/39) • Anorexie -Grade 1: 24 % (14/59) -Grade 2: 24 % (14/59) -Grade 3: 12 % (7/59) • Nausea -Grade 1: 25 % (42/59)

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
						<p>-Grade 2: 7 % (7/59) -Grade 3: 3 % (2/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zvracení <p>-Grade 1: 27 % (16/59) -Grade 2: 24 % (14/59) -Grade 3: 3 % (2/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatitida <p>-Grade 1: 44 % (75/59) -Grade 2: 20 % (12/59) -Grade 3: 3 % (2/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dysfágie <p>-Grade 1: 15 % (9/59) -Grade 2: 15 % (9/59) -Grade 3: 5 % (3/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bolesti hlavy <p>-Grade 1: 22 % (13/59) -Grade 2: 7 % (4/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Úbytek váhy <p>-Grade 1: 10 % (6/59) -Grade 2: 7 % (4/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenie <p>-Grade 1: 2 % (1/59) -Grade 2: 37 % (23/59) -Grade 3: 32 % (19/59) -Grade 4: 8 % (5/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anémie <p>-Grade 1: 17 % (10/59) -Grade 2: 47 % (28/59) -Grade 3: 5 % (3/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymfopenie <p>-Grade 2: 10 % (6/59) -Grade 3: 17 % (10/59) -Grade 4: 12 % (7/59)</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopenie <p>-Grade 1: 17 % (10/59) -Grade 2: 2 % (1/59) -Grade 3: 3 % (2/59)</p> <p>Pozdní toxicita (n = 58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Celkem <p>- Grade 1: NR - Grade 2: 26 událostí/19 pac - Grade 3: 8 událostí/7 pac - Grade 4: 1 událost/1 pac <ul style="list-style-type: none"> CMP <p>- Grade 4: 2 % (1/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Katarakta <p>- Grade 1: 19 % (11/58) - Grade 2: 2 % (1/58) - Grade 3: 8 % (4/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Obezita <p>- Grade 2: 10 % (5/58) - Grade 3: 4 % (2/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Alopecie <p>- Grade 1: 27 % (16/58) - Grade 2: 7 % (4/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> CNS brainstem postižení <p>- Grade 3: 2 % (1/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ataxie <p>- Grade 1: 41 % (24/58) - Grade 2: 8 % (4/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bolesti hlavy <p>- Grade 1: 12 % (7/58) - Grade 2: 7 % (4/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dysfázie <p>- Grade 1: 5 % (3/58) - Grade 2: 4 % (2/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Chronická únava <p>- Grade 1: 9 % (5/58) - Grade 2: 4 % (2/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Deprese <p>- Grade 1: 3 % (2/58) - Grade 2: 3 % (2/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Skolióza <p>- Grade 1: 7 % (4/58) - Grade 2: 2 % (1/58)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nystagmus <p>- Grade 1: 17 % (10/58)</p> <p>Průměrná změna Full-scale IQ scóre: -1,5; p < 0,0001 Průměrná změna Verbal Comprehension Index scóre: -1,3; p < 0,0001 Průměrná změna Perceptual reasoning index scóre: -0,4; p = 0,249 Průměrná změna working memory scóre:</p> </p>

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
						-0,8; p = 0,169 Průměrná změna processing speed scóre): -2,4; p < 0,0001
Sethi 2014 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (meduloblastom) Indikace: Kurativní záměr	N = 109 Medián věku: 7,4 let Chlapci: 58,7 % Histologie: Konvenční 74,3 %; Anaplastický 15,6 %; Desmoplastický 9,2 %; Risk: High, 32,1 %; Standard, 67,9 %	PBT: Boost - Involved-field 64,2 % - Posterior fossa, 35,8 % Medián PBT Dávky: 23,4 Gy (RBE) GTR: 73,4 % Subtot. resekce: 25 % Biopsie: 1,8 %	Medián 38,8 měs.	Primární výsledky: Recidiva nemoci: 14,7 % Mortalita: • Disease-related: 11 % Sekundární výsledky NR	NR
Ares 2016 RoB: High Prospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (meduloblastom) Indikace: Kurativní záměr	N = 50 Medián věku: 2,6 let Chlapci: 72 % Lokalizace: Infratentoriálně 72 % Supratentoriálně 28 % Risk: G3 92 % Reziduální tumor po resekci: 34 % Reziduální tumor ≥ 1,5 cc: 18 %	PBT Medián dávky: 59,4 Gy Resekce: 100 % Second look surgery: 11 % Adjuvantní CHT 86 %	Průměr: 43,4 měs.	Primární výsledky OS • 5y OS: 84 % Mortalita • Disease related: 10 % LC • 5y LC: 78,8 % Lokální recidiva: 14 % (7/50)* • <i>Infratentoriálně</i> <i>Ependymom:</i> 16,7 % (6/36) • <i>Supratentoriálně</i> <i>Ependymom:</i> 7,1 % (1/14) Reziduální nemoc před PBT (n = 17) • CR: 76 % (13/17) • SD: 17,6 % (3/17) • PD: 5,8 % (1/17) Sekundární výsledky NR	Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4.0 Pozdní toxicita • Celkem: 48 % (24/50) - Grade 1: 8 % (19/50) - Grade 2 AE: 12 % (6/50) - Grade ≥3 AE: 6 % (3/50) <i>Porucha sluchu</i> - Grade 1: 2 % (1/50) <i>Porucha koncentrace</i> - Grade 1: 2 % (1/50) <i>Asymptomatické změny na MR</i> - Grade 1: 18 % (9/50) <i>Deficit růstového hormonu</i> - Grade 2: 6 % (3/50) <i>Thyreopatie</i> - Grade 2: 6 % (3/50) <i>Ztráta sluchu</i> - Grade ≥ 3: 4 % (2/50) Fatální nekróza mozkového kmene - Grade ≥ 3: 2 % (1/50) Sekundární tumory: 0 %
De 2018 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory meduloblastom 59 % pinealoblastom 10 % neuroblastom 9 % ostatní 22 % Indikace: Kurativní záměr	N = 58 Medián věku: 8 let Chlapci: 69 % Lokalizace: NR Risk klasifikace: NR	PBT Proton CSI Celé ozářené obratlové tělo: 67 % Parciálně ozářené obratlové tělo: 33 % PBT dávka: 23,4 Gy – 40 % 36 Gy – 36 % 18 Gy – 16 % Boost do 54 Gy	Medián 19 měs.		Grafické hodnocení: 64 % (37/58) <i>Narovnaní krční lordózy:</i> 4 % <i>Skolióza hrudní páteře:</i> 2 % Cobb angle: 28 % (16/58) Cobb angle před vs po PBT: 2,7 stupně vs 3,8 stupně p < 0,01
Gentile 2018 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory <i>meduloblastom</i> 62,5 % <i>anaplastický</i> <i>meduloblastom</i> 8,8 % <i>ependymom</i> 13,9 % <i>anaplastický</i> <i>ependymom</i> 12 % Indikace: Kurativní záměr	N = 216 Medián věku: 6,6 let Chlapci: 58,3 % Lokalizace: Posterior fossa 100 % Risk klasifikace: NR	PBT Konformní PBT Medián dávky: 54 Gy GTR, 70,4 % NTR, 16,2 % STR, 12,0 % Biopsie, 1,4 %; Shunt: 25,5 %; Boost PF: 22,2 %; IF: 77,8 %; CHT: 83,3 % Methotrexát, 8,3 %; Konkomitantně: 57,9 %; High-dose CHT: 13,4 %; Adjuvantně: 74,1 %	Medián 50,4 měs.	Primární výsledky OS • 3y OS: 95,0 % • 5y OS: 87,3 % PFS: • 3y OS: 87,2 % • 5y OS: 82,6 % Mortalita: • 8,3 % (18/216) Sekundární výsledky NR	Poškození mozkového kmene • Celkem: 2,3 % (5/216) - Grade 2: 20 % (1/5) - Grade 3: 60 % (3/5) - Grade 4: 20 % (1/5) • <i>Meduloblastom:</i> 1,9 % • <i>Ependymoma</i> 3,6 % Kumulativní toxicita poškození mozkového kmene v 5 letech: 2,0 % †

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Greenberger 2014 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory LG gliomy Indikace: Kurativní záměr	N = 32 Medián věku: 7,4 let Chlapci: 53,1 % Lokalizace: <i>Infratentoriálně:</i> 34,4 % <i>Supratentoriálně:</i> 56,3 % <i>Mícha:</i> 9,4 % Risk klasifikace: High: 15 pac. Intermediate: 4 pac. Low: 10 pac. WHO grade G I: 59,4 % G II 18,8 % Nespecifikováno: 6,3 %	PBT Prototypy: 71,9 % PBT + Foton RT: 28,1 % Medián dávky: 52,2 Gy Chirurgie: - neprovedena: 15,6 % - biopsie: 18,8 % - 1 resekce: 53,1 % - ≥2 resekce: 12,5 % - Shunt: 18,8 % Chemoterapie: 84,4 %	Medián 88,8 měs.	Primární výsledky OS: • 8y OS: 100 % PFS: • 8y OS: 82,8 % • 6y OS: 89,7 % Sekundární výsledky: NR	Nemoc moya-moya vyžadující chirurgickou intervenci: • 6,3 % Zrak -Snižená ostrost (n = 18) • Zlepšeno: 27,8 % (5/18) • Stabilní: 55,6 % (10/18) • Zhoršeno: 16,7 % (3/18) -Atrofie optiku (n = 18) • Zlepšeno: 5,6 % (1/18) • Stabilní: 88,9 % (16/18) • Zhoršeno: 5,6 % (1/18) -Deficit zorného pole (n = 29) • Zlepšeno: 3,4 % (1/29) • Stabilní: 93,1 % (27/29) • Zhoršeno: 3,4 % (1/29) Nystagmus (n = 29) • Zlepšeno: 0 % (0/29) • Stabilní: 93,1 % (27/29) • Zhoršeno: 6,9 % (2/27) Ptóza (n = 29) • Zlepšeno: 0 % (0/29) • Stabilní: 96,6 % (28/29) • Zhoršeno: 3,4 % (1/29) Diplopie • Zlepšeno: 0 % (0/29) • Stabilní: 96,6 % (28/29) • Zhoršeno: 3,4 % (1/29) Strabismus • Zlepšeno: 0 % (0/29) • Stabilní: 96,6 % (28/29) • Zhoršeno: 3,4 % (1/29) Endokrinopatie • Celkem: 50 % • Růstový hormon: 60 % • Hypothyreoidismus: 45 % • Cortisol: 23 % • Testosteron: 18 % • Elevace Prolaktinu: 12 % • Diabetes Insipidus: 10 % • Předčasná puberta: 5 % Průměrná změna IQ (n = 11): -0,7 ± 9,2; p = 0,80 Průměrná změna verbal comprehension index (n = 12): -0,5 ± 11,7; p = 0,95 Průměrná změna Perceptual Reasoning Index (n = 12) -0,17 ± 9,8; p = 0,95
Hall 2018 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory <i>kraniofaryngeom 21 %</i> <i>ependymom 21 %</i> <i>LG gliom 20 %</i> <i>meduloblastom 13 %</i> <i>Ewing/RMS/NRSTS 11 %</i> Ostatní 14 % Indikace: Kurativní záměr	N = 644 Medián věku: 7,6 let Chlapci: 55 % Risk klasifikace: NR	PBT: NR PBT Dávka: 54 CGE Chemoterapie: 50,5 % GTR: 39 % Subtotální resekce/biopsie: 56 %	Medián 36 měs.	NR	Kumulativní riziko vaskulopatie ve 3 letech: 6,4 % Vaskulopatie dle tumoru: • <i>Kraniofaryngeom:</i> 19,3 % • <i>Meduloblastom/PNET:</i> 8,8 % • <i>Ependymom:</i> 5,9 % • <i>Báze lební:</i> 5,5 % • <i>Low-grade gliom:</i> 3,1 % Kumulativní riziko závažné vaskulopatie ve 3 letech: 2,6 % Kumulativní riziko TIA ve 3 letech: 1,2 % Pacienti vyžadující revaskularizaci: 1,2 % Pacienti s asymptomatickým aneurysmatem: 2 %
Indelicato (2014) RoB: High Prospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory a tumory báze lební <i>kraniofaryngeom 21,7 %</i> <i>ependymom 23,3 %</i> <i>LG gliom 21,2 %</i> <i>meduloblastom/PNET 12,1 %</i> <i>RMS 4,2 %</i> Ostatní 17,6 % Indikace:	N = 313 Medián věku: 5,9 let Chlapci: 53,7 % Lokalizace: Posterior fossa 36,4 % Supratentoriálně 52,4 % Báze lební 11,2 % Risk klasifikace:	PBT Passive Scatter Beam, Kombinace s fotony: 9,9 % PBT Dávka: NR GTR: 34,8 % Shunt: 23,3 % Chemoterapie: 49,5 % Intrathekální či HD CHT: 15,3 %	Medián 24 měs.	Primární výsledky OS: 2y OS: 90,5 % Sekundární výsledky NR	Toxicity Grading Criteria: CTCAE v. 4.0 Pacienti s toxicitou mozkového kmene: • Celkem: 3,5 % - Grade 2: 2,2 % - Grade 3: 0,3 % - Grade 4: 0,6 % - Grade 5: 0,3 % Kumulativní incidence poškození mozkového kmene ve 2 letech: • 3,8 % • Grade 3+: 2,1 %

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
	Kurativní záměr	NR				
Indelicato (2017) RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory <i>kraniofaryngeom 27 % ependymom 34 % LG gliom 33 % Germ cell tumor 2 % Meningiom 2 % Meduloblastom /PNET 1 % Ostatní 1 %</i> Indikace: NR	N = 166 Medián věku: 7 let Chlapci: 54 % Lokalizace <i>ependymom (57) Posterior fossa 63 % Supratentoriálně 32 %</i> <i>LG gliom (54) Mozkový kmen 17 % Supratentoriálně 65 % Mozeček 7 %</i> Klasifikace <i>ependymom (57) Grade 1: 5 % Grade 2: 32 % Grade 3: 63 %</i> <i>LG gliom (54) Grade 1: 61 % Grade 2: 22 % Grade 3: 17 %</i>	PBT NR Medián dávky: 54 Gy [Kraniofaryngeomy] Chemoterapie: 13,3%	Medián 31,2 měs.	Primární výsledky 3yr OS <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 96 % Ependymom: 92 % LG gliom: 95 % Kraniofaryngeom: 100 % 3y PFS <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 87 % Ependymom: 77 % LG gliom: 87 % Kraniofaryngeom: 100 % 3y LC <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 91 % Ependymom: 85 % LG gliom: 88 % Kraniofaryngeom: 100 % Mortalita <ul style="list-style-type: none"> Celkem: 4,2 % Disease-related: 3,6 % Sekundární výsledky: <ul style="list-style-type: none"> Revize shuntu: 2,4 % Drenáž cysty: 1,8 % Sepse: 0,6 % 	Závažná pozdní toxicita <ul style="list-style-type: none"> Záchvaty: 1,8 % Symptomatické vaskulopatie: 1,8 % Symptomatická nekróza mozkového kmene: 0,6 % Ztráta sluchu: 1,8 % Pacienti vyžadující hormonální substituci: 9 % Pacienti s kraniofaryngeomem s expanzí cysty po PBT: 7,8 % Ostatní <ul style="list-style-type: none"> Revize shuntu: 2,4 % Drenáž cysty: 1,8 % Sepse: 0,6 %
Indelicato (2018) RoB: High Prospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (intrakraniální ependymomy) Indikace: Kurativní záměr	N = 179 Medián věku: 3,5 let Chlapci: 57,5 % Lokalizace: Posterior fossa 66,5 % Risk klasifikace: Grade 2: 32,9 % Grade 3: 67 %	PBT Double scatter PBT: 100 % PBT+foton RT: 6,1 % Medián dávky 59,4 Gy Chirurgie: 100 % Chemoterapie: 53 %	Medián 38,4 měs.	Primární výsledky OS: 3y OS: 90,4 % PFS: 3y PFS: 75,9 % LC: 3y LC: 85,4 % Sekundární výsledky NR	Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4.0 Akutní (Grade ≥ 2) Nauzea/Zvracení: 10 % Bolesti hlavy: 0,6 % Pozdní (Grade ≥ 2) Deficit růstového hormonu: 6,1 % Ostatní hormonální insuficience: 1,1 % Ztráta sluchu: 6,1 % Vaskulopatie: 3,4 % Symptomatické mozkového kmene: 5,6 % - Grade 2: 4,5 % - Grade 3: 0,5 % - Grade 5: 0,5 % Sekundární malignita 0 %
Jacola (2016) RoB: High Prospektivní Case Series	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (kraniofaryngeom) Indikace: Kurativní záměr	N = 62 Věk: 0–21let Chlapci: 51,6 % Lokalizace: Vlevo: 12,9 % Vpravo: 51,6 % Střed: 17,7 % Bifrontálně, 4,8 % Risk klasifikace: NR	PBT: NR Medián dávky: NR Katetr: 17,7 % Resekce (kraniotomie) 51,6 % Resekce (transsfenoidální) 17,7 %	Medián NR	Primární výsledky NR Sekundární výsledky Ostrost zraku (vpravo) <ul style="list-style-type: none"> Redukována bez vlivu na funkci: 16,1 % Redukována s vlivem na funkci: 11,3 % Slepota: 4,8 % Ostrost zraku (vlevo) <ul style="list-style-type: none"> Redukována bez vlivu na funkci: 9,7 % Redukována s vlivem na funkci: 14,5 % Slepota: 6,5 % Epworth Sleepiness Scale** (n = 52) <ul style="list-style-type: none"> Ovlivněno (total score > 10): 40,4 % (21/52) Neovlivněno (total score ≤ 9): 59,6 % (31/52) 	NR
Kralik (2018) RoB: High	Diagnóza: Dětské mozkové tumory meduloblastom/PNET : 28 %	N = 100 Medián věku: 8,1 let Chlapci: 63 %	PBT: NR	Medián 57 měs.	NR	Mozkové krvácení <ul style="list-style-type: none"> 1y: 43 % (16/37) 2y: 66 % (27/41) 3y: 80 % (20/25) 4y: 81 % (26/32) 5y: 83 % (35/42) >5y: 81 % (29/36)

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Retrospektivní	ependymom: 19 % kraniofaryngom: 17 % LG astrocytom 9 % Germinom 7 % HG gliom 4 % ATRT: 3 % gliom kmene: 5 % ostatní 8 % Indikace: Kurativní záměr	Lokalizace: Infratentoriálně 27 % Supratentoriálně 50 % Multifokálně 2 % Risk klasifikace: NR				Grafická kavernozi malformace: 4 %
Kralik (2017) RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory meduloblastom/PNET : 33,3 % kraniofaryngom: 18,7 % LG astrocytom 13,3 % ostatní 34 % Indikace: Kurativní záměr	N = 75 Medián věku: 7,9 let Chlapci: 60 % Lokalizace: Infratentoriálně 36 % Supratentoriálně 50,6 % Multifokálně 2,7 % Risk klasifikace: NR	PBT: NR Střední dávka: 53,7 Gy	Medián 51,6 měs.	NR	Toxicity Grading Criteria: NR Mozková vaskulopatie: 6,7 % Přežití bez radiačně indikované mozkové vaskulopatie: • 3y: 96 % • 4y: 95 % • 5y: 95 %
Kralik (2015) RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory meduloblastom/PNET: 31,7 % ependymom: 20 % germinom 6,7 % ostatní 30 % Indikace: Kurativní záměr	N = 60 Medián věku: 7,2 let Chlapci/dívky 2,5/1 Lokalizace: NR Risk klasifikace: NR	PBT: NR Medián dávky: 54,0	Medián 18 měs.	NR	Toxicity Grading Criteria: NR Pacienti s postradiační nekrozou • celkem: 31 % -Grade 1 asymptomatická: 75 % -Grade 3 symptomatická: 25 %
MacDonald (2014) RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (ependymom) Indikace: Kurativní záměr	N = 70 Medián věku: 38 měs. Chlapci: 47 % Lokalizace: Infratentoriálně 73 % Supratentoriálně 27 % Grade tumoru: diferencovaný 53 % anaplastický 47 % Risk klasifikace: NR	PBT: konformní Chemoterapie 30 % GTR 66 % Subtotální resekce 33 % Shunt 76 % (29/38) u pacientů s hydrocefalem	Medián 46 měs.	Primární výsledky OS: 3y OS 95 % PFS: 3y PFS 76 % LC: 3y LC 83 % 5y LC 77 % DC: 3y DC 86 % 5y DC 83 % Mortalita • Disease-related: 10 % Progrese nemoci: 25,7 %	Komplikace hypothyroidismus: 3,1 % (1/32) deficit růstového hormonu: 8 % (2/25) cervikální subluxace: 2,9 % (2/70) nekroza tumoru se symptomy komprese kmene: 1,4 % (1/70) nekroza kmenes: 0 % (0/70) ztráta sluchu: 8,7 % (2/23) Sekundární tumor 0 % (0/70) Průměrná změna výšky (n = 57) Medián ztráty 2,6 percentilu Mean MDI/Full-scale IQ score (n = 14) • Baseline: 108,5 • Last FU: 111,3 p=0,475
Mokhtech (2018) RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (germ cell tumory) Indikace: NR	N = 14 Medián věku: 11 let Chlapci: 64 % Lokalizace: pineální 50 % supraselární 43 % bifokálně 7 % Histologie: mix: 50 % choriokarcinom 14 % nezralý teratom 14 % Yolk sac, 7 % neznámá 14 % Risk klasifikace: NR	PBT: double-scattered PBT Dávka: 54 Gy chemoterapie 100 % GTR 36 % Subtotální resekce 50 % VP shunt 28,9 %	Medián 33,6 měs.	Primární výsledky PFS: 3y PFS 86 % Mortalita • Disease-related: 0 % Progrese nemoci: 50 %	Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4.0 Akutní či pozdní toxicita (Grade ≥2) Katarakta - Grade 2: 14,3 % - Grade 3: 7 % - Grade 4/5: 0 % Hormonální insuficience - Grade 2: 7 %

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Park (2017) Prospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory (germ cell tumory) Indikace: Kurativní záměr	N = 34 Medián věku: 12 let Chlapci: 67,6 % Lokalizace: supraselárně 23,5 % BG 17,6 % pineální 29,4 % bifokálně 29,4 % Histologie: germinom: 52,9 % germ cell: 47,1 % Risk klasifikace: NR	PBT: passive double-scattered PBT Dávka: 39,6 Gy Chemoterapie 100 % Shunt 58,8 % GTR 8,8 % Subtot. resekce 11,8 % Biopsie 70,6 %	Medián 15 měs.	Primární výsledky NR Sekundární výsledky Chování†† supraselárně 16,7 % BG 50 % pineální 22,2 % bifokálně 12,5 %	Neurokognitivní deficit K-WAIS/K-WISC FSIQ supraselárně 14,3 % BG 83,3 % pineální 30 % bifokálně 20 % KWISC/KWAIS IQ Score, (průměr) Baseline: 96,74 Průměrná změna Do 1–2 let po PBT CSI: -0,80 Komorový systém: 5,3 p = 0,327 dávka ≤ 39,6: 4,41 dávka > 39,6: -1,00 p = 0,387
Pulsifer (2018) RoB: High Prospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory meduloblastom: 34,8 % ependymom: 16,1 % kraniofaryngeom: 18,1 % gliomy: 14,2 % germinom: 7,7 % ostatní 9 % Indikace: Kurativní záměr	N = 155 Medián věku: 8,9 let Chlapci: 48,4 % Lokalizace: Infratentoriálně 51,6 % Supratentoriálně 48,4 % Risk klasifikace: NR	PBT: CSI, 38,7 % Fokálně, 61,3 % Medián dávky: CSI: 54,0 Gy Fokálně: 52,2 Gy Shunt, 32,5 % Chemoterapie, 63,2 % Biopsie, 11,6 % Subtot. resekce 34,8 % GTR 51 %	Medián 43,2 měs.	NR	Mental Development Index/Full-scale IQ score (n = 114) • Baseline: 105,4 • Last FU: 102,5 p = 0,005 Mean Scales of Independent Behavior – Revised Broad Independence (n = 147) • Baseline: 102,4 • Last FU: 100,4 p = 0,261
Ventura (2018) RoB: High Prospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové a paraspinální tumory meduloblastom: 43 % ependymom: 15,2 % kraniofaryngeom: 16,7 % gliomy: 15,2 % ostatní 9,1 % Indikace: Kurativní záměr	N = 65 Průměrný věk: 12,4 let Chlapci: 43,9 % Lokalizace: Infratentoriálně 55,4 % Supratentoriálně 44,6 % Risk klasifikace: NR	PBT: -Meduloblastom: CSI + boost lůžka tumoru -Kraniofaryngeom, LG glioma +ependymom: parciální ozáření mozku -Germ cell tumor CSI či parciální ozáření mozku Medián dávky: NR Resekce 86,4 % Chemoterapie 66,7 %	Průměr 38,4 měs.	Primární výsledky NR Sekundární výsledky Mean Continuous performance test score ††: 41,7 Mean Behavior Rating Inventory of Executive Function Global executive composite score †††: 49,4 Mean behavior assessment system for children score)††††: 47,8 Mean Pediatric Quality of Life Inventory Child-report for School functioning): 73,1 (10 to 100)	Posterior fossa syndrom: 9,2 % Mean Wechsler Full-scale IQ score: 103,7 - Mean Working Memory Index: 101,6 - Mean Processing Speed Index: 89,5 Mean Wechsler individual achievement test score for Word reading 104 Mean Wechsler individual achievement test score for numerical operations 102,4 Mean Wechsler individual achievement test score for spelling: 103,7
McGovern (2014) RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské mozkové tumory Indikace: Kurativní záměr	N = 31 Medián věku: 19 let Chlapci: 42 % Lokalizace pouze v mozku: 52 % Rozsah nemoci: M0: 50 % M1: 9,7 % M2: 16,1 % M3: 19,4 % M4: 3 %	PBT: Passive scatter PBT Medián dávky: Lokálně: 50,4 Gy CSI + boost: 54 Gy Chemoterapie: Neoadjuvantně 84 % Konkomitantně: 35 % GTR 48 % Subtot. resekce 42 % Biopsie 10 % Second look surgery, 6 %	Medián 24 měs.	Primární výsledky 2y OS Od diagnózy: 68,3 % Od RT: 52,9 % 2y PFS Od diagnózy: 47,6 % Od RT: 45,9 % Mortalita • celková: 42 % Sekundární výsledky NR	Toxicity Grading Criteria: RTOG Akutní • Sepse - Grade 4: 3,2 % - Grade 5: 3,2 % • Neutropenie - Grade 3: 6,5 % • Zvracení - Grade 3: 3,2 % • Pancytopenie - Grade 3: 3,2 % - Grade 4: 6,5 % • Trombocytopenie - Grade 4: 3,2 % • Hypertenze - Grade 4: 3,2 % • Anémie - Grade 3: 3,2 % RT nedokončena pro toxicitu: 6,5 % †††
Ray 2013 RoB: High Retrospektivní	Diagnóza: Dětské tumory leptomenigeální mišňi metastázy: 100 % meduloblastom: 40,9 % ependymom: 13,6 %	N = 22 Medián věku: 5 let Chlapci: 73 % Risk klasifikace:	PBT: CSI Medián dávky: 37,8 Gy	Medián 14 měs.	Primární výsledky LC • 3 měs: 77,3 % • 6 měs: 72,1 % • 12 měs: 68 % Mortalita	Nejběžnější zaznamenaná toxicita byl erytém kůže grade 1

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
	<p>ATRT, 18,2 % PNET, 13,6 % ostatní 13,6 %</p> <p>Indikace: Kurativní záměr</p>	NR			<ul style="list-style-type: none"> Celkem: 32 % <p>Sekundární výsledky NR</p>	
<p>Weber (2015)</p> <p>RoB: High</p> <p>Retrospektivní</p>	<p>Diagnóza: Dětské nemetastatické tumory (ATRT)</p> <p>Indikace: Kurativní záměr</p>	<p>N = 15</p> <p>Průměrný věk: 17,4 měs</p> <p>Chlapci: 53 %</p> <p>Lokalizace: Posterior fossa 63,6 %</p> <p>Risk klasifikace: NR</p>	<p>PBT: PBS</p> <p>PBT Dávka: 54 Gy</p> <p>Subtot. resekce, 46,7 % GTR, 46,7 % Biopsie, 6,7 % Chemoterapie, 46,7 %</p>	<p>Medián 33,4 měs.</p>	<p>Primární výsledky OS: 2y OS 64,6 % PFS: 2y PFS: 66 % LFFS: 2y LFFS: 78 % DBFFS: 2y DBFFS: 76,6 %</p> <p>Recidiva nemoci: 40 % Lokální recidiva: 20 % DBF: 26,7 %</p> <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> Disease-related: 40 % <p>Sekundární výsledky</p> <p>Mean Pediatric QoL – Parent Proxy Scores</p> <ul style="list-style-type: none"> Celkové -Baseline (n = 8): 44,20 -2 měs. (n = 7): 42,01 Fyzické -Baseline (n = 8): 39,59 -2 měs. (n = 8): 43,59 Emocionální -Baseline (n = 9): 41,53 -2 měs. (n = 8): 44,19 Sociální -Baseline (n = 7): 47,07 -2 měs.: 35,86 Psychosociální -Baseline (n = 7): 45,35 -2 měs. (n = 7): 43,71 	<p>Toxicity Grading Criteria: CTCAE v.4.0</p> <p>Akutní</p> <ul style="list-style-type: none"> Kostní dřeň - Grade 1: - Grade 2: Alopecie - Grade NR: 100 % (15/15) Erytém - Grade 1–2: 93,3 % <p>Pozdní</p> <ul style="list-style-type: none"> Motorická dysfunkce - Grade 1: 6,7 % (1/15) - Grade 4: 6,7 % (1/15) <p>Toxicity Free Survival</p> <ul style="list-style-type: none"> 2y: 90 %
<p>Bojaxhiu, 2018</p> <p>RoB: High</p> <p>Retrospektivní</p>	<p>Diagnóza: Dětské mozkové tumory</p> <p>meduloblastom: 5 % ependymom: 34 % kraniofaryngeom: 9 % LG gliom: 12 % chordom: 9 % ATRT 7 % Germ cell: 5 % chorioid. plexus: 5 % chondrosarkom: 4 % meningiom: 2 % PNET: 2 % ostatní 5 %</p> <p>Indikace: Kurativní záměr 64 % Salvage léčba 36 %</p>	<p>N = 171</p> <p>Medián věku: 33 let</p> <p>Chlapci: 50 %</p> <p>Lokalizace: Baze lební 15 % Infratentoriálně 41 % Supratentoriálně 39 %</p> <p>Velikost: < 5 cm, 56 % > 5 cm, 43 %</p> <p>Risk klasifikace: WHO grade 1–2, 26 % WHO grade 3–4; 54 % neznámá, 20 %</p>	<p>PBT</p> <p>Medián dávky: 54 Gy</p> <p>Chemoterapie: Neoadjuvantně 61% Konkomitantně: 18% Adjuvantně 19%</p> <p>GTR 37% Subtot. resekce 51%</p>	<p>Medián 49,8 měs.</p>	<p>Primární výsledky Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> celkem: 1,2 % <p>Sekundární výsledky NR</p>	<p>Postradiační nekróza</p> <ul style="list-style-type: none"> celkem: 17 % - Grade 1: 9,9 % - Grade 2: 4,7 % - Grade 4: 1,2 % - Grade 5: 1,2 % - Symptomatická: 7 % - Asymptomatická: 9,9 % <p>Symptomy postradiační nekrózy (n = 12)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mentální: 66,4 % Motorické: 66,7 % Nejasné: 8,3 % <p>Postižení bílé hmoty</p> <ul style="list-style-type: none"> celkem: 11% - Grade 1: 7.6% - Grade 2: 2.3% - Grade 3: 0.6% - Symptomatické: 2.9% - Asymptomatické: 7.6% <p>Symptomy z postižení bílé hmoty (n = 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mentální: 20 % Motorické: 60 % Záchvaty: 20 % <p>5y Radiation Necrosis free survival: 83 %</p> <p>5y White Matter Lesion free survival: 87 %</p> <p>5y Radiation Necrosis/White Matter Lesion free survival: 70 %</p> <p>Pacienti s poškozením mozku dle histologie</p> <ul style="list-style-type: none"> Ependymom: 39 % LG gliom: 30 % Chordom a chondrosarkom: 23 % Meduloblastom: 22 % ATRT: 17 % Choroid plexus: 25 % Germ cell tumor: 13 % Kraniofaryngeom: 7 % <p>Riziko postradiační nekrózy dle záměru: 0,96; p = 0,927</p>

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Bian (2013) Single-arm Case Series	Pilocytický astrocytoma	N = 6	Průměrná dávka: 37,8 CGE	Medián: 24 měs	OS: 83 %	Závažnost toxicity: NR
De Amorim Bernstein (2013) Single-arm Case Series	ATRT (Atypical teratoid rhabdoid tumors)	N = 10	Medián: 50,4 Gy (RBE)	Medián: 27,3 měs.	OS: 90 %	Závažnost toxicity: NR
Hill-Kayser (2013) Single-arm Case Series	High-risk neuroblastoma	N = 13	Průměrná dávka: 2,271 cGy (RBE)	Medián: 16 měs.	OS: 85 %	Závažnost toxicity: NR
Jimenez (2013) Single-arm Case Series	Meduloblastom supratentoriální PNET	N = 15	Medián: 54,0 Gy (RBE)	Medián: 39 měs	3y OS: 86 %	CTCAE scoring Ototoxicity Grade 3: 2/13 (15 %)
MacDonald (2013) Single-arm Case Series	Intrakraniální ependymom	N = 70	Medián: 55,8 Gy	Medián: 46 měs.	• 3y OS: 95 % • 3y PFS: 76 %	Změna výšky ani Mental Development Index a IQ se nelišily Závažnost toxicity: NR
Oshiro (2013) Single-arm Case Series	Neuroblastom	N = 14 6/14 (43 %) s recidivujícím onemocněním	Medián: 30,6 GyE	Medián: 40 měs.	OS: 57 % PFS: 50 %	CTCAE Bez toxicity ≥ Grade 3
Ray (2013) Single-arm Case Series	Leptomeningeální míšní metastázy	N = 22 5/22 (23 %) s recidivujícím onemocněním	Medián: 37,8 Gy	Medián: 14 měs.	1y OS: 68 %	NR
Sabin (2013) Single-arm Case Series	CNS embryonální tumory	N = 8	Celková dávka: 54 Gy	Medián: 3,9 měs.	OS: 75%	Závažnost toxicity: NR
Suneja (2013) Single-arm Case Series	Dětské mozkové tumory	N = 48	Medián dávky: 5,400 cGy	NR	NR	• CTCAE scoring • Únava ≥ Grade 3: 0 % • Bolesti hlavy Grade 3: 2 % • Nespavost ≥ Grade 3: 0 % • Anorexie Grade 3: 4 % • Nausea ≥ Grade 3: 0 % • Zvracení ≥ Grade 3: 0 % • Alopecie ≥ Grade 3: 0 %
Hattangadi (2012b) Single-arm Case Series	High-risk neuroblastom	N = 9	Průměrná dávka: 26,9 Gy	Medián: 38 měs.	OS: 78 %	• CTCAE scoring Akutní ≥ Grade 3: 0 % Závažná pozdní toxicita: NR
Kuhlthau (2012) Single-arm Case Series	Dětské mozkové tumory (meduloblastom, ependymom and gliom)	N = 142	PBT Dávka < 45 Gy RBE: 4,2 % ≥ 45 Gy RBE: 95,8 %	Až 5 let	NR	NR
Amsbaugh (2011) Single-arm Case Series	Ependymom míchy	N = 8 3/8 (38 %) s recidivujícím onemocněním	Průměrná dávka: 51,1 CGE	Průměr: 26 měs.	OS: 100 %	CTCAE scores Akutní ≥ Grade 3: 0 % Pozdní toxicita neprokázána
MacDonald (2011) Single-arm Case Series	CNS germinom či germ cell tumor	N = 22	Průměrná dávka: 44,0 Gy (RBE)	Medián: 28 měs.	OS: 100 % PFS: 95 %	Akutní toxicita: NR Pozdní toxicita neprokázána
Moeller (2011)	Meduloblastom	N = 19	Adjuvantní PBT Celková dávka: 54 CGE	Průměr 11 měs.	NR	Brock ototoxicity scale ototoxicita (grade 3–4): 5 %

Studie	Diagnóza Indikace	Pacienti	PBT specifikace	FU	Primární výsledky Sekundární výsledky	Toxicita
Single-arm Case Series						
MacDonald (2008) Single-arm Case Series	Intrakraniální ependymom	N = 17 1/17 (6 %) s recidivujícím onemocněním	Medián: 55,8 CGE	Medián: 26 měs.	OS: 89 % PFS: 80 %	Akutní toxicita: NR Pozdní toxicita neudávána s ohledem na dobu sledování
Noël (2003) Single-arm Case Series	Dětské mozkové tumory	N = 17 7/17 (41 %) s recidivujícím onemocněním	PBT + foton RT Medián dávky: 20 CGE Median fotonové RT: 40 Gy	Průměr 27 měs	3y OS: 83 %	LENT/SOMA scoring Závažná pozdní toxicita: NR
Hug (2002b) Single-arm Case Series	LG astrocytom	N = 27 15/27 (56 %) s recidivujícím onemocněním	Průměr: 55,2 CGE 3)	Průměr 39 měs	OS: 85 % PFS: 78 %	LENT/SOMA scoring Akutní toxicita: pouze grade 1–2 Závažná pozdní toxicita: NR
McAllister (1997) Single-arm Case Series	Dětské mozkové tumory, tumory baze lební či orbity	N = 28	PBT: 71 % PBT+foton RT (29 %) PBT medián: 54 CGE PBT + photon medián foton RT: 36 Gy medián PBT: 18 CGE	Medián: 25 měs.	OS: 100 % PFS: 61 %	Závažná pozdní toxicita: NR

Zkratky: AE = Adverse Events; ATRT = Atypical teratoid rhabdoid tumor; CI = Confidence Interval; CI = Cranial Spinal Irradiation; CNS = Central nervous system; COI = Conflict of Interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; F/U = Follow-up; GBM = Glioblastoma multiform; Gy = Gray; HR = Hazard Ratio; ICU – Intensive Care Unit; IQ = Intelligence Quotient; IQR = Interquartile Range; KWAIS – Korean Wechsler Intelligence Scale for Adults; KWISC – Korean Wechsler Intelligence Scale for Children; LC = Local Control; LENT/SOMA: Late Effects of Normal Tissue – subjective, objective, management, analytic; MDI = Mental Development Index; N: number; NR = Not Reported; NRSTS = Non- Rhabdomyosarcoma; OS = Overall Survival; PBT = Proton Beam Therapy; PFS = Progression Free Survival; PNET = Primitive neuroectodermal tumor; QoL = Quality of Life; RBE = Relative Biological Effectiveness; RMS = Rhabdomyosarcoma; RoB = Risk of Bias; RT = Radiation therapy; SIB-R = Scales of Independent Behavior; WHO = World Health Organization

Příloha D.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: autor oponent jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?¹

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:²

V.....

Dne..... Podpis.....

¹ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

² Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.